

Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

**Intrathekale Morphin- und Baclofen-Pumpentherapie:
Vorteile und Komplikationen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Azam, Alaa

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Morgalla
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. B. Drexler

Tag der Disputation: 03. 08. 2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis	8
Einleitung und Theorie	9
1. Intrathekale Morphintherapie	9
1.1 Patientenselektion für die ITM-Therapie	12
1.2 Medikamentenabhängige Nebenwirkungen der langfristigen ITM- Therapie	16
2. Intrathekale Baclofentherapie	17
3. Spastik	20
3.1 Medikation	20
3.1.1 Orale Wirkstoffe	21
3.1.2 Baclofen.....	21
3.2 Patientenauswahl für die ITB-Therapie	22
3.3 Indikationen für ITB-Therapie.....	22
4. Implantationstechnik.....	26
5. Komplikationen der intrathekalen Pumpentherapie	29
5.1 Kathetermigration oder Katheterdiskonnektion	30
5.2 CSF-Leaks	30
5.3 Entzündliches Gewebe an der Katheterspitze als Komplikation der intrathekalen Morphin- und Baclofenpumpen (intrathekale Kathetergranulome).....	33
6. Arten der intrathekalen Pumpen.....	36
6.1 Aufbau und Funktionsweise der gasbetriebenen Pumpe (z.B. Tricumed oder Medstream).....	37
6.1.1 Ventil-Zyklusdauer und Flussregelung	40
6.1.2 Vorteile des keramischen Aktuators	41
6.1.3 Funktionsprinzip des Füllstandsensors (FSS).....	41
6.2 Aufbau und Funktionsweise der elektrisch betriebenen programmierbaren Pumpe (SynchroMed II).....	41
6.2.1 Lebensdauer des Geräts	43
6.2.2 Genauigkeit der Flussrate	43
6.2.3 Flüssigkeitsvolumen	44
6.2.4 Umgebungsbedingungen	44
7. Intrathekale Morphinpumpen und Rückenmark-Stimulation für das Schmerzmanagement.....	44
Patienten und Methoden.....	46
8. Patientendaten	46
8.1 Anamnese, klinischer Befund und Indikationen	47
9. Indikationen.....	48
10. Kontraindikationen für intrathekale Medikamenten-Pumpe	50
11. Beispiel für die intrathekale Austestung bei Baclofen.....	50
12. Pumpentypen	51
13. Operationsbericht und Pumpendaten.....	52

13.1	Beispiel eines Operationsberichtes	53
14.	Komplikationen.....	54
15.	Dosisverlauf	55
15.1	Beispiel eines Dosisverlaufs eines Patienten mit Baclofenpumpe	56
16.	Gleichzeitige intrathekale Schmerzpumpe und Spinal-Cord-Stimulation	57
16.1	Beispiel: Ein 50-jähriger Patient.....	57
	Ergebnisse	59
17.	Hauptindikation zur Pumpenimplantation	59
18.	Ort der Pumpenimplantation	59
19.	Pumpentypen	59
20.	Patientendaten	61
21.	Medikation.....	64
22.	Komplikationen.....	64
22.1	Einteilung der Komplikationen	67
22.1.1	Katheterassoziierte Komplikationen.....	68
22.1.2	Pumpenassoziierte Komplikationen	69
22.1.3	Dosisassoziierte Komplikationen bzw. Infektionen.....	70
22.2	Komplikationen bei Patienten mit gasbetriebenen vs. elektrischen Pumpen	71
22.3	Komplikationen bei Patienten mit Baclofen- vs. Morphin-Pumpen....	73
23.	Patienten mit Pumpenaustausch bzw. Explantation des kompletten Systems.....	74
23.1	Grund für Systemexplantation oder Pumpenaustausch.....	75
24.	Gleichzeitige intrathekale Pumpentherapie und Spinal-Cord-Stimulation	76
25.	Dosisverläufe	80
25.1	Patienten mit intrathekaler Baclofen-Pumpe.....	81
25.1.1	Beispiel: Fallnummer 2.....	81
25.1.2	Auswertung der Patientendaten aus den Dosisverläufen.....	81
25.2	Patienten mit intrathekalen Morphin-Pumpen.....	83
25.2.1	Beispiel: Fallnummer 8.....	83
25.2.2	Auswertung der Patientendaten aus den Dosisverläufen.....	84
	Diskussion.....	86
26.	Die intrathekale Pumpentherapie.....	86
26.1	Entwicklung der intrathekalen Morphin-Therapie.....	86
26.2	Entwicklung der intrathekalen Baclofen-Therapie.....	86
26.3	Komplikationen bei Patienten mit IT-Pumpen mit Baclofen vs. Morphin.....	87
27.	Kombinierte ITM- und SCS-Therapie	87
28.	Komplikationen.....	89
28.1	Katheterassoziierte Komplikationen	91
28.2	Pumpenassoziierte Komplikationen	93
28.3	Dosisassoziierte Komplikationen bzw. Infektionen	94
	Zusammenfassung	98
	Anhang	100
29.	Ashworth-Skala und modifizierte Ashworth-Skala	100
30.	Dosisverläufe bei Patienten mit intrathekaler Baclofen-Pumpe.....	100
	Fallnummer 2.....	100
	Fallnummer 3.....	101

Fallnummer 4.....	102
Fallnummer 5.....	102
Fallnummer 6.....	103
Fallnummer 7.....	104
Fallnummer 9.....	104
Fallnummer 10.....	105
Fallnummer 11.....	106
Fallnummer 12.....	106
Fallnummer 13.....	107
Fallnummer 14.....	108
Fallnummer 15.....	108
Fallnummer 16.....	109
Fallnummer: 18.....	110
Fallnummer 19.....	110
Fallnummer 20.....	111
Fallnummer 36.....	112
Fallnummer 37.....	113
Fallnummer 38.....	113
Fallnummer 39.....	114
Fallnummer 40.....	115
Fallnummer 42.....	116
Fallnummer 43.....	116
Fallnummer 44.....	117
Fallnummer 45.....	117
31. Dosisverläufe bei Patienten mit intrathekaler Morphin-Pumpe.....	118
Fallnummer 8.....	118
Fallnummer 21.....	119
Fallnummer 22.....	120
Fallnummer 23.....	120
Fallnummer 24.....	121
Fallnummer 25.....	122
Fallnummer 26.....	122
Fallnummer 27.....	123
Fallnummer 28.....	124
Fallnummer 30.....	124
Fallnummer 31.....	125
Fallnummer 32.....	126
Fallnummer 33.....	126
Fallnummer 34.....	127
Fallnummer 35.....	128
Fallnummer 41.....	128
Literaturverzeichnis.....	129
Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	137
Danksagung.....	138

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Patientenlagerung	27
Abb. 2: Lumbalpunktion mit spezieller Thuoyrnadel.....	28
Abb. 3: Hautschnitt bei liegender Thuoyrnadel	28
Abb. 4: Katheterverankerung	28
Abb. 5: Kürzen des spinalen Katheters	28
Abb. 6: Befestigung des Winkelkonnektors	29
Abb. 7: Tunneln über die Flanke, Zurechtmessen beider Katheter	29
Abb. 8: Hautschnitt im oberen Quadranten, Präparation auf die Faszie	29
Abb. 9: Präparation der Pumpentasche, 4-Finger-Größe	29
Abb. 10: Das programmierbare Infusionssystem der Medstream-Pumpe	38
Abb. 11: Aufbau der gasbetriebenen Medstream-Pumpe.....	38
Abb. 12: Innenleben der Medstream-Pumpe im Vertikalschnitt.....	39
Abb. 13: Das Ventilsystem und keramischer Aktuator.....	40
Abb. 14: Flusskanal-System: Ventil geöffnet.....	40
Abb. 15: Flusskanal-System: Ventil geschlossen.....	40
Abb. 16: Funktionsprinzip des Füllstandsensors	41
Abb. 17: Außenansicht der Pumpe	42
Abb. 18: Innenansicht der Pumpe.....	43
Abb. 19: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten	47
Abb. 20: Indikationen der 45 beobachteten Patienten.....	49
Abb. 21: Aufgetretene Komplikationen.....	55
Abb. 22: Dosisverlauf eines Patienten mit einer Baclofenpumpe	56
Abb. 23: Ort der Pumpenimplantation	59
Abb. 24: Anzahl der Patienten mit einer intrathekalen Pumpe.....	64
Abb. 25: Komplikationsrate	67
Abb. 26: Einteilung der Komplikationen	67
Abb. 27: Anzahl der Patienten mit Revisionen.....	75
Abb. 28: Gründe zum Pumpenaustausch bzw. Systemexplantation.....	76
Abb. 29: Einfluss der SCS auf die Schmerzsymptomatik	77
Abb. 30: Einfluss der SCS und Schmerzpumpe auf die Schmerzsymptomatik..	80
Abb. 31: Dosisveränderungen bei Patienten mit intrathekaler Baclofen-Pumpe	83
Abb. 32: Allgemeiner Dosisanstieg und Dosisabfall.....	83

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Veränderungen des Gasdrucks bei unterschiedlicher Temperatur ..	39
Tabelle 2: Einteilung der in Tübingen implantierten Pumpen	51
Tabelle 3: Anzahl implantierter elektrischer und gasbetriebener Pumpen	52
Tabelle 4: Einteilung der in Tübingen implantierten Pumpen	60
Tabelle 5: Patientendaten.....	64
Tabelle 6: Patienten mit Komplikationen.....	66
Tabelle 7: Katheterassoziierte Komplikationen	69
Tabelle 8: Pumpenassoziierte Komplikationen	70
Tabelle 9: Dosisassoziierte Komplikationen/Infektionen	70
Tabelle 10: Komplikationen bei Patienten mit gasbetriebenen Pumpen	72
Tabelle 11: Komplikationen bei Patienten mit elektrischen Pumpen.....	72
Tabelle 12: Komplikationen bei Patienten mit Baclofen-Pumpe/n	73
Tabelle 13: Komplikationen bei Patienten mit Morphin-Pumpe/n	74
Tabelle 14: Patienten mit gleichzeitiger SCS und Schmerzpumpe	79
Tabelle 15: Ashworth-Skala und modifizierte Ashworth-Skala.....	100

Abkürzungsverzeichnis

- BWS = Brustwirbelsäule
- CSF = Cerebral Spinal Fluid (zerebrospinale Flüssigkeit)
- FBSS = failed back surgery syndrome (Failed-back-surgery-Syndrom)
- FDA = Food and Drug Administration
- FLS = Füllstandsensor
- ICP = intracranial pressure (intrazerebraler Druck)
- IOP = intrathekale Opioidpumpe
- IT = intrathekal
- ITB = intrathekales Baclofen
- ITM = intrathekales Morphin
- M3G = Morphin-3-Glucuronid
- MS = Multiple Sklerose
- SCS = spinal cord stimulation (Rückenmark-Stimulation)
- UMN = Upper Motor Neuron
- VP = ventrikuloperitoneal
- ZNS = zentrales Nervensystem

Einleitung und Theorie

1. Intrathekale Morphintherapie

Die Entdeckung spezifischer Opioid-Rezeptoren im zentralen Nervensystem in den 1970er Jahren markierte einen Meilenstein für die spinal vermittelte Analgesie.

1976 konnten Yaksh und Rudy die Wirksamkeit intrathekaler Opiode zur Aufhebung von Schmerzen in Tiermodellen zeigen. Im Jahr 1979 berichteten Wang et al. den ersten Fall, bei dem eine intrathekale Morphinverabreichung effektiv zur Schmerzlinderung beim Menschen eingesetzt wurde.

Die intrathekale Medikamententherapie fand seit 1980 vermehrt Anwendung, zunächst nur bei Tumorpatienten, später aber auch bei Patienten mit nicht malignen hartnäckigen Schmerzen, welche auf eine konventionelle Therapie nicht reagierten oder die Nebenwirkungen der systemischen Opioid-Therapie nicht tolerierten.

Durch die Applikation geringer Mengen von Analgetika direkt in die Spinalflüssigkeit in unmittelbarer Nähe der schmerzrelevanten Rezeptoren im Rückenmark kann zum einen eine starke Antinozizeption erreicht werden, zum anderen tritt ein Teil der systemischen Nebenwirkungen von Opioiden seltener bzw. in geringerem Maße auf.⁶⁹

John Milton schreibt in Paradise Lost: „Der Schmerz sei das vollkommenste Elend, das schlimmste aller Übel und besiege bei starker Ausprägung alle Geduld.“ Alle Menschen sind vereint in der Empfindung des Schmerzes und keiner vermag sie zu vergessen.

Die Hartnäckigkeit verschiedener Schmerzformen gegen traditionelle Therapeutika und die Notwendigkeit, andere Behandlungsmodalitäten zu entwickeln, ist die treibende Kraft des Forschungsbereichs der Analgesie. Verschaffen orale oder parenterale Analgetika nur unzureichend eine Linderung, können Betäubungsmittel direkt in das zentrale Nervensystem (ZNS) appliziert werden.

Eine große wissenschaftliche Herausforderung dieser Methode besteht darin, die durch die ITM-Gabe erzielte erhöhte Wirksamkeit des Medikamentes im Vergleich zu seinem oralen oder intravenösen Äquivalent zu quantifizieren. Die Ermittlung der Dosis-Wirkungsbeziehung der intrathekalen Opioide und die Bestimmung der äquivalenten Dosen bei peripherer Verabreichung waren hoch anspruchsvoll. Dies schlägt sich nicht zuletzt in den unterschiedlichen Äquivalent-Schätzungen in der Literatur von 12:1 bis 300:1 nieder.⁷³

Die Aufnahme des Wirkstoffes auf systemischer Ebene ist stark reduziert. Somit sind auch die unerwünschten Nebenwirkungen bei der ITM-Gabe reduziert. Insbesondere lassen sich auch unerwünschte metabolische Produkte, allen voran Morphin-3-Glucuronid (M3G), vermindern. In der frühen Geschichte der intrathekalen Medikation führte August Bier 1898 eine von ihm als „Cocainization“ bezeichnete Betäubung auf der Rückenmarksebene durch. Daneben beschrieben zahlreiche Berichte aus den 1960er Jahren²⁵ die Nutzung von intrathekalem Phenol für Tumorpatienten. Den eigentlichen Grundstein legte jedoch die erst 1976 publizierte Tierstudie über die ITM-Applikation für das Schmerzmanagement von Yaksh und Rudy⁸⁶ zweier Neurochirurgen, deren Konzept in der praktischen Forschung rasch seinen Wert bewies. Die Evidenz, dass direkt in die Spinalflüssigkeit zugeführtes Morphin bei Ratten und Primaten dramatisch die Schmerzen reduziert, führte zu klinischen Versuchen am Menschen und Fallberichten, die eine gute Wirksamkeit bei zahlreichen Schmerzzuständen zeigten. Die Anwendung am Menschen machte besonders die Tatsache attraktiv, dass direkt IT gegebenes Morphin eine größere Kontrolle des Wirkstoffspiegels erlaubt. Des Weiteren zeichnet sich diese Anwendung durch eine rasche Reversibilität, eine Reduktion der Nebenwirkungen und eine überlegene Schmerzkontrolle bei bestimmten, refraktären Schmerzarten aus.

In den frühen 1980er Jahren zeigten Rico et al.⁶⁷ und Leavens et al.⁴⁸ befriedigende analgetische Effekte bei minimalen Nebenwirkungen an Patienten, welche mit ITM-Boli behandelt wurden. Beide Forschungsgruppen zeigten eine moderate bis signifikante Schmerzlinderung in der Mehrzahl der

Studien an Tumorpatienten (Rico et al., 78%⁶⁷, Leavens et al. 66%⁴⁸), welche sich einer individuellen intrathekalen Injektion von Morphium unterzogen. Durch diese Arbeit und andere ähnliche Studien wurde eine rasche klinische Zulassung der ITM-Verabreichung erreicht. Daneben wurde die Suche nach anderen Schmerzarten, welche zu einem ITM zugänglich wären, nun stärker vorangetrieben. Parallel durchgeführte Studien zeigten eine Wirksamkeit bei Patienten mit nicht-onkologischen chronischen Schmerzen; so berichteten Auld et al. 1985¹¹ über 43 Patienten, von denen 65% eine gute bis sehr gute Schmerzkontrolle zeigten.

1996 publizierten Paice et al.⁶⁰ eine multizentrische retrospektive Studie mit 429 Schmerzpatienten, von denen zwei Drittel eine nicht-onkologische Diagnose aufwiesen. Die Gruppe der Nicht-Tumorpatienten mit chronischen Schmerzen bestand hauptsächlich aus Patienten mit nicht erfolgreichen Wirbelsäuleneingriffen (sog. Failed-Back-Surgery). Die Ergebnisse in dieser Gruppe glichen der Tumorpatientengruppe. Patienten mit pathogenetisch somatischen Schmerzen reagierten dabei besser auf die Behandlung als solche mit neuropathischen Schmerzen (somatischer Schmerz ist meistens stumpf, die Beschwerden entstammen dem muskuloskeletalen System, der neuropathische Schmerz hat dagegen meist einen brennenden Charakter und resultiert aus einer Läsion oder Schädigung des Nervs selbst). Andere Studien unterstützten weiter die Wirksamkeit bei Patienten mit chronischen Schmerzen, wobei die anfänglich untersuchte Morphinmonotherapie um Studien über die Kombination aus lokalen Anästhetika und alpha-2-Agonisten erweitert wurden. Die Indikationen der ITM-Medikation sind inzwischen deutlich breiter als die initial untersuchten Tumorschmerzen und die Failed-Back-Surgery-Syndrome; sie umfassen komplexe regionale Schmerzsyndrome, sowie postherpetische Neuralgien und schmerzhaft periphere Neuropathien. Der Wachstumsmarkt um die rasche Verbreitung der intrathekalen Analgetika-Verabreichung fördert die Entwicklung einer passenden Technologie zur Unterstützung der kontinuierlichen Infusionen. Durch die somit verlängerten konstanten Spiegel werden die therapeutischen Effekte bei minimalen, limitierten Nebenwirkungen weiter maximiert.

Im Gegensatz zu diesen kontinuierlichen Applikationen beschrieben frühere Studien²³ individuelle Reaktionen auf externe Morphin-Boli. Solche crescendo-decrescendo Verabreichungsmethoden verstärkten die Nebenwirkungen und setzten den Patienten einem größeren Risiko für Infektionen oder auch für eine Eröffnung der zentralnervösen Flüssigkeitsräume (sog. CSF-Leak) aus. Die Shiley-Infusaid-Pumpe war die erste implantierbare kontinuierliche Infusionspumpe, gefolgt von der ersten implantierbaren, programmierbaren Pumpe SynchroMed (Medtronic, Minneapolis) in 1991.

Bis zum Jahr 2008 wurden einschließlich der neuesten Pumpengeneration SynchroMed 2 weltweit mehr als 50.000 Pumpen implantiert, mit der primären Indikation nicht-maligner chronischer Schmerzen.¹⁵

1.1 Patientenselektion für die ITM-Therapie

Die Schlüssel zum Erfolg einer jeden chirurgischen Behandlung sind die richtige Abschätzung des Procedere und die Vorteile und die Vermeidung einer iatrogenen Exazerbation des klinischen Zustandes des Patienten. Im Regelfall sollten für jeden Patienten zunächst die Möglichkeiten einer oralen analgetischen Therapie im Rahmen einer multidisziplinären Betreuung ausgeschöpft werden, bevor ein neuromodulatorisches Procedere in Betracht gezogen wird. Durch eine optimierte medizinische Therapie mit gleichzeitiger Anwendung kurz- und langwirkender Analgetika wird bei mehr als 90% aller Patienten eine adäquate Schmerzkontrolle erreicht. Nur Patienten, die auf eine hochdosierte systemische Verabreichung solcher Medikation nicht ansprechen, oder solche mit nicht tolerierbaren Nebenwirkungen, profitieren in optimaler Weise von einem IT-Management.

Vorab müssen multiple Faktoren genau definiert werden: Unter anderem müssen die psychologische Anamnese und das Support-System des Patienten, die pathophysiologische Ätiologie der Schmerzen sowie Fragen zum sekundären Gewinn in Betracht gezogen werden. Die Lebenserwartung stellt einen weiteren wichtigen Gesichtspunkt dar, vor allem bei Tumorpatienten. Kostenanalysen fallen für das Verfahren ebenfalls positiv aus. So wies die

Untersuchung zweier Kollektive von Patienten, welche eine langfristige Behandlung benötigten, und eine Lebenserwartung von $\geq 3-6$ Monaten bei Tumorschmerzen bzw. $\geq 11-22$ Monaten bei nicht-malignen Schmerzen hatten⁴³, die ITM-Therapie als kostengünstigste Variante der Opioid-Verabreichung aus. Wird die Lebenserwartung geringer eingeschätzt, scheinen externe Applikationssysteme einfacher und billiger zu sein.¹⁵

Darüber hinaus müssen Chirurgen mögliche Komplikationen beurteilen und abklären. Beispiele hierfür sind ein Austreten des zerebrospinalen Liquors (CSF-Leak) oder sich ausbreitende Infektionen, welche schließlich das ZNS betreffen. Die Notwendigkeit der kontinuierlichen Nachfüllung der Pumpe ist ebenfalls zu berücksichtigen.

Nach dieser Ersteinschätzung der Eignung eines Patienten für die intrathekale Opioid-Therapie ist die Verabreichung einer IT-Testdosis erforderlich, um festzustellen, ob der Patient im Sinne eines analgetischen Zugewinns profitieren kann. Die Testung kann geschehen, indem entweder ein einzelner Bolus über eine lumbale Punktionsstelle verabreicht wird, oder (besonders bei Patienten, die bereits für einen längeren Zeitraum auf hochdosierte Opioide angewiesen waren) mittels eines Applikationssystems, das eine kontinuierliche, titrierbare Infusion über eine vorbestimmte Zeitdauer ermöglicht. Peripher verabreichte Analgetika sollten während dieser Periode weiter gegeben werden, da sonst die Gefahr der Verwechslung von Symptomen eines Narkotikum-Entzugs mit einem schlechten Ansprechen auf intrathekale Opioide besteht und die Wirksamkeit des zu testenden Verfahrens unterschätzt wird.

Nach diesem initialen Test sollte der Patient in einen Überwachungsbereich mit wachsamer Pflege, Pulsoximetrie und stündlichen neurologischen Kontrollen verlegt werden für den Fall, dass eine Atemdepression auftritt. Die rasche Verfügbarkeit von Naloxon ist sicherzustellen. Die Morphin-Pharmakokinetik lässt einen Wirkungseintritt innerhalb von ca. 30 Minuten bis zu einer Stunde bei einer Wirkungsdauer von 18 bis 24 Stunden erwarten.

Während Morphin, Baclofen und Ziconotid zurzeit die einzigen Mittel sind, die von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) für den Einsatz in die IT-Pumpen zugelassen sind, werden heutzutage andere betäubende und nicht-betäubende Medikamente einzeln oder in Kombination routinemäßig verwendet. Zu den gebräuchlichen Wirkstoffen der IT-Verabreichung zählen Hydromorphon und Fentanyl als narkotische Alternativen zu Morphin, sowie Clonidin, Bupivacain und Ziconotid, ein N-Typ-spezifischer Kalzium-Kanal-Blocker, bei neuropathischen Schmerzsyndromen. Der Leser sei an dieser Stelle auf das Protokoll der Polyanalgesic Consensus Conference⁴⁴ hingewiesen, welches entsprechende Medikamenten-Selektionsalgorithmen enthält und die Nebenwirkungsprofile der verschiedenen Medikamente (bei einzelner Verabreichung) enthält. Beispielsweise sollten sich behandelnde Ärzte, welche eine Medikation mit IT-Clonidin in Betracht ziehen, der verschiedenen kardiovaskulären Wirkungen (insbesondere der Rebound-Hypertension bei plötzlicher Unterbrechung der Therapie) bewusst sein.¹⁵

Die programmierbare Morphinpumpe stellt ein intrathekales Medikamenten-Abgabesystem dar, welches Opioide oder Nicht-Opioide direkt in die Spinalflüssigkeit um das Rückenmark freisetzt. Die unmittelbare Verabreichung von Opioiden in den Intrathekalraum zeichnet sich durch eine besonders hohe Wirksamkeit aus, da die Pharmaka nicht vorab systemisch zirkulieren müssen, um die Spinalflüssigkeit und das Hinterhorn des Rückenmarks zu erreichen. Das Verfahren wird dadurch zu einer attraktiven Option der Schmerzlinderung.

Merkmale der programmierbaren Morphinpumpe sind die kontinuierliche und kontrollierte Verabreichung sowie die Reversibilität des analgetischen Verfahrens. Die Medikamentendosis kann an den aktuellen Bedarf zur Schmerzkontrolle angepasst und die Pumpe ambulant in einem einfachen Verfahren wiederbefüllt werden. Nach der Implantation erfolgt die Programmierung der Pumpe hierbei nicht-invasiv durch einen Programmierer. Der Kliniker wird in die Lage versetzt, verschiedene Dosierungen in Abhängigkeit von der Tageszeit oder dem aktuellen Bedarf zu verabreichen.

Im Vergleich mit anderen Methoden zeichnet sich die Morphinpumpe durch viele Vorteile aus. Verglichen mit langfristig am Patienten verbleibenden externen Systemen ermöglicht sie eine Reduktion des Infektionsrisikos. Außerdem erfordert die intrathekale Morphinpumpe eine sehr viel geringere Dosis als bei oraler, intramuskulärer oder epiduraler Verabreichung, woraus geringere systemische Nebenwirkungen resultieren.

Die grundsätzliche Indikation der intrathekalen Morphintherapie bei Tumorpatienten ist das Versagen der konventionellen Analgetika-Verabreichungsweisen, um adäquate Schmerzlinderung trotz bisheriger maximaler Dosierung starker Opiode zu erreichen, sowie die unverträglichen systemischen Nebenwirkungen zu vermeiden oder zu verringern. ITM-Therapie kann als First-Line-Therapie genutzt werden bei Patienten mit Abhängigkeit oder Sucht oder bei Tumorpatienten, die eine hohe toxische Chemotherapie-Schemata bekommen. Der Einsatz der ITM-Verabreichung für Schmerzkontrolle hat ein geringes Risiko für zusätzliche Nebenwirkungen im Vergleich zu den konventionellen Schmerzbehandlungen, deswegen kann der Patient eher Leistungen aufrechterhalten und ist in der Lage, aggressive toxische Chemotherapie-Schemata zu tolerieren.

Eine Pumpe sollte nur implantiert werden, wenn der Patient in einem vorab durchgeführten Injektionstest mit epiduralem (5-10 mg) oder intrathekalem (0,5-2 mg) Morphin eine gute Schmerzkontrolle (über 50%) erreicht. Einige Autoren sind der Meinung, das vorherige Absetzen aller oral eingenommenen Analgetika sollte zuerst erfolgen, da dies die Beurteilung erleichtern sollte. Andere Autoren sind eben gegen vorheriges Absetzen aller oralen Analgetika (s.o.). Außerdem sollte die Lebenserwartung des Patienten mehr als drei Monate betragen.⁷²

Trotz der langjährigen Erfahrung mit implantierbaren intrathekalen Opioid-Pumpen gibt es nur erstaunlich wenige Daten bezüglich der Wirkung dieser invasiven Therapie auf das psychosoziale Outcome bei Patienten mit schweren chronischen Schmerz-Syndromen.

Die primären Faktoren, die nach den bisherigen Erkenntnissen die Antwort auf eine intrathekale Opioid-Therapie beeinflussen, sind Depression, Unwohlsein, und physische bzw. psychische Abhängigkeit.

Weil Schmerz eine subjektive und multidimensionale Wahrnehmung ist, welche aus der Interaktion physiologischer, emotionaler und kognitiver Faktoren resultiert, besteht eine große Wahrscheinlichkeit, dass psychosoziale Faktoren die Schmerzwahrnehmung bei den Patienten signifikant beeinflussen würden.³⁵

1.2 Medikamentenabhängige Nebenwirkungen der langfristigen ITM-Therapie

Es gibt mindestens drei verschiedene Opioidrezeptor-Typen – μ (My), κ (Kappa) und δ (Delta). Diese Rezeptoren sind weit im Gehirn, Rückenmark und um die peripheren Nozizeptoren verbreitet. Die My-Rezeptoren modulieren die Antwort auf mechanische, chemische und thermische Nozizeption auf supraspinaler Ebene. Die Kappa-Rezeptoren scheinen die spinale thermische Nozizeption und chemische viszerale Nozizeption zu vermitteln. Die Delta-Rezeptoren vermitteln mechanische und inflammatorische Nozizeption.

In einem Review von Xiulu Ruan, MD vom Jahr 2007⁶⁹ machte sich sichtbar, dass bei der Mehrzahl der Patienten mit einer ITM-Therapie sich unter einer steigenden Dosierung intrathekaler Opiate bei nicht tolerierbaren Schmerzzuständen schließlich zunehmend klinisch relevante Nebenwirkungen zeigten. Die Mehrzahl der allgemein beobachteten pharmakologischen Nebenwirkungen einer ITM-Therapie umfasst Pruritus, Übelkeit und Erbrechen, Harnverhalt, Obstipation, psychische Veränderungen und im schlimmsten Fall Atemdepression. Letztere lässt sich gegebenenfalls durch den Opioid-Antagonisten Naloxon antagonisieren, wobei jedoch auch der analgetische Effekt aufgehoben wird.

Nebenwirkungen unter einer ITM-Therapie sind in der Regel in der Initialphase der Behandlung zu sehen und lassen sich mit dem Standard-Repertoire der medikamentösen Begleittherapie bei Opioid-Analgesie innerhalb der ersten drei Monate im Allgemeinen gut kontrollieren. Die Inzidenz medikamenten-

abhängiger Nebenwirkungen in der ITM-Langzeittherapie kann durch ein gutes medizinisches Management und das Vermeiden unnötig hoher Dosierungen insgesamt gering gehalten werden.⁶⁹

2. Intrathekale Baclofentherapie

Die intrathekale Baclofentherapie wurde seit Mitte der 80-er Jahre wirksam zur Behandlung von Patienten mit schwerer Spastik eingesetzt. Der therapeutische Vorteil dieser Therapieform zeigte sich vor allem in Fällen mit bislang therapieresistenter Spastik.

Die häufigsten Indikationen einer intrathekalen Baclofentherapie umfassen eine Zerebralparese, traumatische Hirn- und Rückenmarksschädigungen, generalisierte Dystonien, hereditäre Krankheiten wie das Rett-Syndrom, hereditäre spastische Paraparese, diffuse axonale Hirnschädigung und andere Ätiologien, die zu einer schweren und nicht kontrollierbaren Spastik führen.

In einer Studie von Neil Haranhalli et al. vom Jahr 2010⁴² zeigte sich, dass durch eine intrathekale Baclofentherapie die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst und die tägliche Behandlung der Patienten durch deren Bezugspersonen erleichtert wird.⁴²

Für Patienten mit Spastik, die refraktär oder unter oraler Baclofentherapie nicht gut kontrolliert sind, ist die intrathekale Baclofen-Pumpentherapie eine sehr wirksame Option. Mitte der 1980er Jahre beschrieben Penn, Kroin und Mitarbeiter⁶¹ den ersten Fall einer intrathekalen Baclofentherapie. Fünf Jahre später konnte die Wirksamkeit dieser Therapie mittels einer Doppelblind-Studie an Erwachsenen mit spinaler Spastik aufgrund einer Multiplen Sklerose oder einer Rückenmarksschädigung bestätigt werden⁶². Die Ergebnisse zeigten eine Abnahme im Ashworth Score der oberen Extremität (Spastik-Skala) bei allen 20 behandelten Patienten sowie eine Abnahme der Spastik bei 95% der Patienten. Der erste pädiatrische Fall mit einem intrathekalen Baclofen wurde bei Dralle et al. in 1985³³ publiziert. Er beschrieb den Fall eines 4-jährigen Kindes, das aufgrund einer globalen Ischämie nach Beinahe-Ertrinken an einer schweren Spastik litt. Es folgten Anfang der 1990er Jahre zwei Studien von

Müller⁵⁴ und Albright et al.⁶ Beide demonstrierten eine Reduktion in der Spastik und Dystonie und zeigten damit gute Ergebnisse und erfreuliche Aussichten für die Entwicklung der ITB-Therapie. Intrathekal verabreichtes Baclofen wirkt dabei direkt und selektiv auf spinaler Ebene.

Der Hauptvorteil der intrathekalen Baclofentherapie besteht in der Linderung der schweren Spastik und Rigidität. Die Unabhängigkeit der Patienten erhöht sich, sodass die Patienten vermehrt zur Selbstpflege fähig sind und eine bessere Mobilität haben. Weitere wichtige positive Effekte sind die Reduktion von Schlafstörungen und muskuloskelettaler Schmerzen, mit welchen eine Spastik häufig assoziiert ist, sowie eine Verbesserung der Lebensqualität und der Konzentration und Aufmerksamkeit während des Tages.⁵⁷

Studien von Meythaler et al., Francisco et al. und Remy-Naris et al.⁶⁵ zeigten, dass eine intrathekale Baclofentherapie Muskeltonus und schmerzhaftes Spasmen signifikant reduzieren kann und das Gangbild sowie die Gehgeschwindigkeit verbessern sich, ohne die Stärke der betroffenen und nicht betroffenen Gliedmaßen zu beeinflussen.

Eine Studie von Mya C. Schiess, MD⁷⁰ demonstrierte, dass Patienten, bei denen eine schwere spastische Hemiparese aus einem Schlaganfall resultiert, sogar mehrere Jahre nach dem Insult von der intrathekalen Baclofentherapie profitieren. Nach 12-monatiger intrathekaler Baclofentherapie mit optimierter Dosis und keiner Einnahme oraler Spasmolytika oder Injektionstherapie ist der Spastik-Tonus der oberen bzw. der unteren Extremitäten gesunken, die motorische Stärke ist angestiegen und alle Aspekte des Gangbildes, umfassend Distanzmaße und Geschwindigkeit, verbesserten sich. Außerdem zeigte diese Studie, dass die klinisch signifikante Verbesserung in funktioneller Selbstständigkeit und Lebensqualität, welche in den Aktivitäten des täglichen Lebens der Patienten nach der intrathekalen Baclofentherapie auftrat, von großer Bedeutung für die Patienten mit einer spastischen Hemiparese sind.⁷⁰

Wie bereits erwähnt, ist die intrathekale Baclofentherapie eine wirksame funktionelle und palliative Behandlung für Spastik und Dystonie, die durch

zerebrale Paralyse, traumatische Hirnschädigung, hereditäre Erkrankungen und andere Ätiologien verursacht wurden. Allerdings sind mit der intrathekalen Baclofentherapie auch viele Komplikationen assoziiert. Eine sorgfältige Analyse solcher Komplikationen kann präventive Maßnahmen zeigen, die ergriffen werden können, um manche solcher Komplikationen zu vermeiden.⁴²

Die Erkenntnisse der Besonderheiten der ITB-Behandlung sind von großer Bedeutung, da ein erhöhtes Komplikationsrisiko für die Patienten im Falle einer Dysfunktion des Systems besteht.

Um die Einschätzung von Patienten mit einer intrathekalen Baclofenpumpe leisten zu können, müssen die behandelnden Ärzte ein gutes Verständnis der möglichen Fehlfunktionen des Systems haben. Nur so sind die diagnostischen Herausforderungen im Rahmen der ITB-Behandlung zu bewältigen. Dies setzt eine weitreichende Vertrautheit mit der Diagnostik, der therapeutischen präoperativen Aufarbeitung, der chirurgischen Implantationstechnik und schließlich dem postoperativen Management voraus.

Die ITB-Therapie ist sowohl zur Verbesserung von Spastik als auch von Spasmen geeignet. Als Folge der Reduktion von Spastik bzw. Spasmen kommt es zu einer Verbesserung des Schlafs der Patienten, zu einer vermehrten Unabhängigkeit in der Mobilität, einer verbesserten Selbstständigkeit in der Pflege und einer Minderung von Störungen der Blasenfunktion. Eine Abnahme der Muskelschmerzen und der Müdigkeit, welche mit der Spastik verbunden sind, wurde ebenso nachgewiesen.¹²

Wiederum liefert die ITB-Pumpe das Werkzeug zur Maximierung der effektiven Wirkungen und Minimierung der systemischen Nebenwirkungen.¹²

Die Indikationen der ITB-Therapie haben sich in den letzten Jahren rasch erweitert. Sie beinhalten inzwischen neben der Spastik auch zahlreiche andere Dystonie-Ursachen. In Japan hat die Gesamtzahl der klinischen Spastikfälle, welche mit einer intrathekalen Baclofenpumpe versorgt wurden, 600 Fälle erreicht⁷⁷. Diese neue neuromodulatorische Therapie erweckt auch dadurch besonderes Aufsehen, dass sie nicht nur die Spastik verbessert, sondern auch

metabolische und respiratorische Funktionen und sogar den Bewusstseinszustand beeinflusst.⁷⁷

3. Spastik

3.1 Medikation

Vor dem Beginn einer medikamentösen antispastischen Therapie ist es wichtig, die Behandlungsziele festzulegen; z.B. Schmerz- und Beschwerdereduktion, Ermöglichung einer guten Nachtruhe und eines guten Schlafs, Erreichen einer physiologischen Haltung im Rollstuhl oder Bett, Erleichterung der Hygiene oder Verbesserung wichtiger Funktionen wie des Gehens.

Die Wahl der Behandlung und der Dosierungen zum jeweiligen Zeitpunkt ist zum großen Teil von den gesteckten Zielen abhängig. Eine häufige Nebenwirkung aller antispastischen Medikamente ist eine motorische Schwäche, welche jedoch eher von der Demaskierung der zugrundeliegenden UMN-Schwäche als von einem direkten Wirkungseffekt herrührt.

Das korrekte Spastikmanagement ist von den verschiedenen Behandlungsmodalitäten und dem Behandlungsbedarf abhängig. In der Spastikbehandlung werden verschiedene orale und paraenterale Medikationen eingesetzt. Ihre Wirkmechanismen sind unterschiedlich, sie beeinflussen verschiedene Aspekte der neuromuskulären Pathophysiologie.

Die Kombination zweier Medikamente sollte versucht werden, wenn sich die Spastik unter einer Monotherapie nicht verbessert oder wenn der Patient nur eine geringe Dosierung tolerieren kann. Es ist sehr wichtig, die Dosierungen an die Aktivitäten, Pflege und Therapie des Patienten anzupassen. Ambulant behandelte Patienten benötigen oft tagsüber eine geringere Dosis, da eine Restspastik beim Gehen eine erleichternde Funktion haben kann. Eventuell ist morgens unmittelbar nach dem Aufstehen eine Dosis erforderlich, um die Pflege zu erleichtern bzw. erst zu ermöglichen.

3.1.1 Orale Wirkstoffe

Die häufig verwendeten antispastischen Medikamente sind entweder an GABA-Rezeptoren (GABA-erges System: Baclofen, Gabapentin und Benzodiazepine) bzw. α 2-Rezeptoren (adrenerges System: Tizanidin) wirksam oder blockieren die Calcium-Freisetzung in die Muskelzellen (Dantrolen). Trotz der langfristigen Anwendung dieser Wirkstoffe über mehrere Jahrzehnte gibt es keine evidenzbasierten Leitlinien für die Wahl, die Titrationsrate und das Absetzen der Medikamente.

3.1.2 Baclofen

Baclofen ist das am häufigsten verwendete orale antispastische Medikament. Es ist ein GABA_B-Rezeptoragonist. Baclofen reduziert den Calcium-Einstrom und unterdrückt die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter wie Glutamat und Aspartat.

Es reguliert damit die Aktivität sensorischer Ia-Afferenzen, spinaler Interneurone und der Motoneurone herunter. Die übliche Anfangsdosierung beträgt 5 mg dreimal täglich, sie wird dann wöchentlich um 5-10 mg erhöht, sofern ein optimaler Effekt zu sehen ist. Die maximale tägliche Dosis beträgt 90-120 mg. Das Nebenwirkungsprofil umfasst Schwäche, Schläfrigkeit und Schwindel. Einige Patienten berichten über sexuelle Dysfunktion und Harninkontinenz. Baclofen kann die Krampfschwelle senken und sollte deswegen sehr vorsichtig bei Patienten mit Krampfanfällen verwendet werden. Das Absetzen von Baclofen kann einen Rebound der Spastik innerhalb von 48 Stunden provozieren. Ein abrupter Baclofenentzug kann sich in Schwindel und Halluzinationen äußern.

Ein Entzug von mütterlichem Baclofen provoziert gelegentlich Neugeborenenkrämpfe. Daher sollen Neugeborene von Müttern, welche Baclofen einnehmen, täglich 5 mg pro kg Körpergewicht Baclofen per os über neun Tage bis zur Entwöhnung erhalten. Bei der Beratung stillender Mütter muss auch berücksichtigt werden, dass Baclofen in der Muttermilch erscheint.⁴⁷

3.2 Patientenauswahl für die ITB-Therapie

Die Auswahl der Patienten für einen Therapieversuch mit ITB ist zum Teil durch lokale Erfahrungen beeinflusst, jedoch sollte sie sowohl Erwachsene als auch Kinder mit Erkrankungen umfassen, welche mit einer Spastik bzw. Dystonie oder mit chronischen neuropathischen Schmerzen assoziiert sind.

3.3 Indikationen für ITB-Therapie

Die Einschlusskriterien für eine ITB-Therapie umfassen Spastiken aufgrund von Schlaganfall, Rückenmarkschädigung, Multipler Sklerose, Hirnschädigung und Zerebralparese. Bei einer traumatischen Genese sind nur Fälle als Indikation zu berücksichtigen, bei denen die ursächliche Verletzung mindestens ein Jahr zurückliegt. Eine ITB-Therapie ist nur indiziert, sofern der Patient und die Bezugspersonen realistische und erreichbare Ziele bei der Behandlung der Spastik (wie z.B. eine Verbesserung von Mobilität, Schmerzen und Hygiene) verfolgen. Patient und Bezugspersonen müssen darauf hingewiesen und dazu angehalten werden, die erforderliche langfristige Nachsorge wahrzunehmen.

Der Katheter wird in der Regel in die Lendenwirbelsäule eingeführt und ungefähr bis zum Wirbelkörper Th10 vorgeschoben, um eine besonders wirksame ITB-Behandlung für die Spastiksymptomatik der unteren Extremitäten zu erreichen wie z.B. bei Rückenmarkschädigungen, Multipler Sklerose und diplegischer Zerebralparese. Besteht sowohl eine Spastik der oberen als auch der unteren Extremität, müssen sich der Patient, seine Angehörige und der Kliniker darüber im Klaren sein, dass der Effekt des ITB auf die Beschwerden der oberen Extremität deutlich geringer ausfällt. In diesen Fällen kann man entweder eine gleichzeitige fokale Behandlung der oberen Extremitäten mit Botulinumtoxin einsetzen, die orale Verabreichung von Baclofen parallel fortsetzen oder, wie immer häufiger eingesetzt, den Katheter bis auf die Höhe Th6-7, also den mittleren Brustbereich, vorschieben. An dieser Stelle ist eine Beeinflussung von oberen und unteren Extremitäten gewährleistet. Diese Technik wurde sehr erfolgreich bei Patienten mit Spastik aufgrund einer quadriparetischen Zerebralparese, Tetraplegie bei Rückenmarkschädigung, Post-Stroke-Hemiplegie und erworbenen Gehirnschädigungen eingesetzt. Für

diese Gruppen, bei denen die Spastik auf einen zerebralen Ursprung zurückzuführen ist, liefern die Befunde von Meythaler et al.⁵³ einen Hinweis darauf, dass die Spastik für mindestens sechs Monate bestehen und mindestens Grad 3 auf der Ashworth Skala (entsprechend Grad 2 auf der modifizierten Ashworth Skala) erreichen sollte. Die angegebenen Werte sollten mindestens an zwei Extremitäten in dieser Ausprägung bestätigt werden. Die pharmakokinetischen Effekte der Baclofeninfusion auf Höhe Th6-7 wurden noch nicht in dem gleichen Ausmaß untersucht wie die untere Baclofeninfusion. Deshalb ist das Verhältnis der Baclofenkonzentration an dieser Applikationsstelle im Verhältnis mit der zisternalen Anreicherung bisher unbekannt (das Verhältnis lumbaler zu Gehirnzisternenkonzentration wurde mit 4:1 bestimmt). Die rostralere Applikation auf Höhe Th10-11 lässt jedoch eine erhöhte intrakraniale Konzentration vermuten. Damit wären auch verstärkte Nebenwirkungen auf Hirnebene vorstellbar. Es liegen bisher keine randomisierten, vergleichenden Studien darüber vor, ob aus der höheren Platzierung des Katheters ein geringerer Effekt auf die Spastik der unteren Extremitäten resultiert als bei der kaudalen Platzierung. Da Baclofen jedoch zum größten Teil an der Stelle im Spinalkanal resorbiert wird, wo es appliziert wurde, ist eine geringere Wirksamkeit auf die untere Extremität bei Platzierung auf Höhe von Th6-7 verglichen mit Th10-11 zu erwarten.

Die Auswahl der Patienten für die ITB-Therapie, welche zum Stehen, Wandern oder Laufen eine gewisse Restspastik brauchen, muss vorsichtig vorgenommen werden. Außerdem sollen verschiedene klinische Tests vor der Implantation durchgeführt werden, um den Vorteil der Spastikreduktion versus die Konsequenzen seiner Elimination zu bestimmen.³⁶

Wie für die direkte neuroaxiale Medikamentenapplikation zur Schmerztherapie gilt auch für die intrathekale Baclofentherapie, dass die Patienten ein maximiertes orales Therapiemanagement unter multidisziplinärer Beratung spezialisierter Neurologen, Psychiater, Neurochirurgen sowie gegebenenfalls Orthopäden ausgeschöpft haben sollten.

Kinder mit einer Dystonie und gemischter Spastik infolge einer Gehirnschädigung sprechen gut auf das ITB an. Dazu berichteten 2001 Albright et al.⁵ über eine Gruppe von 77 Studienpatienten, die sich einer Pumpenimplantation unterzogen hatten; bei 86% resultierte ein verminderter Pflegeaufwand, bei 86% verbesserte sich die Lebensqualität und bei 33% trat eine Verbesserung beim Sprechen auf. Sekundäre Dystonien in Folge einer Gehirnschädigung sprechen besser auf die ITB-Therapie an als primäre syndromale Dystonien, bei denen tiefe Gehirnstimulationsverfahren die besten Behandlungserfolge aufweisen.¹

Die bisher untersuchte Population der Erwachsenen profitierte stark von der ITB-Therapie über eine große Bandbreite von Spastikätiologien. Die beste Evidenz liegt für Rückenmarkschädigungen, Multiple Sklerose, Spastiken im Rahmen eines ischämischen Insults und spondylytischer Myelopathie vor. Ben Smail et al.⁸⁷ wiesen eine gute Wirksamkeit bei Multiple-Sklerose-Patienten nach. So ergab sich trotz eines fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums für 64 Patienten ein nachhaltiger Benefit. Ein vergleichbar gutes Ansprechen konnte in analogen Studien für andere Spastikursachen gezeigt werden.¹⁵

Das Ziel der Spastikbehandlung bei Patienten mit Multipler Sklerose ist üblicherweise eine Optimierung subjektiven Wohlbefindens noch vor funktionellen Verbesserungen. So zeigte sich in einer Studie zur Multiplen Sklerose, bei der 13% des Patientenkollektivs unter einer funktionell relevanten schweren Spastik litten, für noch mobile, mit ITB behandelte Patienten keine funktionelle Verbesserung trotz einer Reduktion der Häufigkeit von Spastik und Spasmen. Die Reduktion der Spastik durch das ITB bewirkte jedoch eine deutliche Verbesserung des Sitzens und Liegens.¹⁶

Neben seiner Rolle in der Therapie von Spastiken hat das ITB einen hohen Stellenwert in der Behandlung von Dystonien. Letztere sind durch anhaltende Muskelkontraktionen charakterisiert, welche Torsionen und repetitive Bewegungen zur Folge haben und zu einer abnormalen Haltung der betroffenen Extremitäten führen. Eine Dystonie kann auf der Barry-Albright-Dystonie-(BAD-)Skala eingestuft werden. Von besonderer Bedeutung ist die

ITB-Therapie für das Management schwerer generalisierter Dystonien, die mit einer oralen Medikation nur inadäquat zu behandeln sind. Mit einer Zerebralparese assoziierte Dystonien profitieren meist gut von der ITB-Therapie. Ein geringeres Ansprechen zeigt sich für primäre, nicht mit anderen spezifischen strukturellen Abnormitäten assoziierte Dystonieformen. In einigen Studien wurde die Vermutung geäußert, die Verbesserung der Dystonie durch eine ITB-Therapie beruhe eher auf der Linderung einer assoziierten Spastik als der Dystonie selbst. In einer Studie zur Sudeck-Dystrophie⁷⁸ verbesserte sich unter einer ITB-Therapie bei 6 von 7 Frauen die Dystonie der oberen Extremitäten deutlich. Andere neurologische Symptome, Dystonien der unteren Extremität, Schmerzen, Parästhesien und eine Hyperhidrosis besserten sich nur in geringerem Maße.

Die ITB-Therapie kann außerdem bei chronischen neuropathischen Schmerzen im Falle des Scheiterns von Standardmedikation und von Verfahren der Rückenmarkstimulation nutzbringend eingesetzt werden. In diesem Sinne hat das ITB seinen Wert als adjuvante Behandlung mit langfristigen Benefits bereits unter Beweis gestellt. Zusammenfassend spielt die ITB-Therapie also eine wichtige Rolle bei Schmerzen, welche mit Spasmen und autonomen Dysfunktionen assoziiert sind. Die Wirkmechanismen der ITB-Therapie unterscheiden sich hierbei von denen anderer Analgetika, wodurch sie für Kombinationstherapien attraktiv wird. Auch eine gemeinsame intrathekale Gabe von Baclofen und Morphin ist möglich, da die Substanzen bei Körpertemperatur bis zu 10 Wochen stabil sind.

Wenn sich der Patient und gegebenenfalls dessen Pflegeperson über die Ziele der ITB-Therapie im Klaren sind und es sich um einen geeigneten Kandidaten für den Eingriff handelt, wird die Durchführung eines intrathekalen Bolustests notwendig. Dieser kann in Single-Bolus-Technik durchgeführt werden, sodass der Patient nach der einmaligen Injektion im Operationsraum auf eine Überwachungsstation verlegt werden kann, bis die Kreislaufstabilität sichergestellt ist. Der Bolus entfaltet typischerweise nach 60 Minuten seine maximale Wirkung auf die untere Extremität. Die obere Extremität wird erst

nach zwei Stunden beeinflusst bei einem Wirkmaximum nach vier Stunden. Nach acht bis zehn Stunden nimmt die Wirkung wieder ab. Dieser Zeitraum ist genau zu erfassen, da der Patient währenddessen durch einen Physiotherapeuten oder ein Mitglied des chirurgischen Teams mit guter Kenntnis der Asworth-Skala beurteilt werden muss. Spricht der Patient gut auf die Testinjektion an und lässt seine Spastik nach, so folgt danach die definitive Pumpenimplantation. Beim Auftreten relevanter Nebenwirkungen wie z.B. Müdigkeit nach der Bolusgabe sollte das Baclofenpräparat in der Pumpe entsprechend verdünnt werden, um eine adäquate Dosierung zu erreichen.

Mit der klinischen Erfahrung zur ITB-Therapie wächst die Liste ihrer Nebenwirkungen selbstverständlich weiter. Aktuell streut der Anteil von Patienten, welche Komplikationen entwickeln, zwischen 10% und 75%, wobei meist unerwünschte Wirkungen von mildem Schweregrad auftreten. Die beobachteten Komplikationen können zwei großen Subgruppen zugeordnet werden: einerseits unerwünschte Wirkungen durch den Wirkstoff selbst, andererseits Komplikationen in Folge des Katheter-Pumpen-Systems. Die häufigste medikamentenassoziierte Nebenwirkung ist Müdigkeit, seltener treten Bradykardie und eine respiratorische Depression auf. Diese dosisabhängigen Wirkungen können meist durch eine entsprechende Titration des Medikaments moduliert werden.¹⁵

4. Implantationstechnik

Auf welcher Seite die Pumpe platziert werden soll, wird in Absprache mit dem Patienten und seiner Pflegeperson entschieden. Patientenbezogene Faktoren wie Aktivitäten des täglichen Lebens, dessen Körperhaltung und notwendige pflegerische Maßnahmen zur Versorgung eines eventuellen Gastrostomas oder VP-Shunts müssen in Betracht gezogen werden. Nach der präoperativen prophylaktischen Antibiosegabe erfolgt der Eingriff in einer Intubationsnarkose. Die Lagerung erfolgt abhängig vom Ort der Pumpenplatzierung in rechter oder linker lateraler Dekubitusposition (Abb. 1).

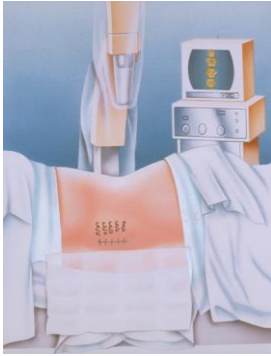


Abb. 1: Patientenlagerung

Quelle: Materialien vom Workshop der Firma Codman Johnson & Johnson vom 27.-29. 9. 2012²⁷

Bei der Platzierung des intrathekalen Katheters wird eine Tuohynadel verwendet, um durch eine vertikale Inzision auf Höhe L4-L5 oder L3-L4 in den lumbalen Durasack vorzudringen (Abb. 2). Anschließend wird die Nadel nach oben abgewinkelt. Eine Durchleuchtung ist zwar laut Literatur nicht unbedingt Teil des Standardverfahrens, jedoch wird sie in den meisten Fällen empfohlen insbesondere bei Patienten mit Spondylodesen oder einer Skoliose. Darüber hinaus kann unter Röntgenkontrolle die Lage des intraspinalen Katheters überprüft werden. Hier ist wichtig zu kontrollieren, ob dieser gerade in Richtung Brustwirbelsäule verläuft oder retrograd in Richtung Sacrum. In diesem Falle hat eine Korrektur unmittelbar zu erfolgen. Bei unseren Patienten wird eine Röntgenuntersuchung während der Operation als Standardmethode immer durchgeführt. In seltenen Fällen ist eine Laminektomie erforderlich, um in den Spinalkanal zu gelangen. Beim lumbalen Zugang wird der Katheter über einen Führungsdraht (Guidewire) bis zur geplanten spinalen Höhe vorgeschoben (entsprechend der unteren BWS bei einer Paraspastik und der oberen BWS bei einer Tetraspastik, siehe Abb. 3). Man präpariert subkutan bis zum Erreichen der Faszie und umsticht die Punktionsnadel mit einer Tabaksbeutelnaht, bevor man diese zurückzieht (Abb. 3). Anschließend wird auch der Führungsdraht zurückgezogen und auf ein spontanes Austreten zerebrospinaler Flüssigkeit (CSF-Leak) geachtet.

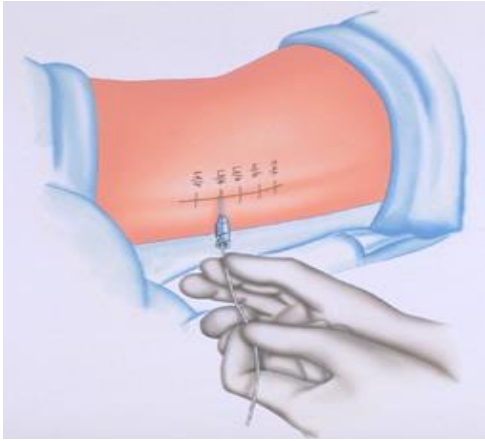


Abb. 2: Lumbalpunktion mit spezieller Thuoynadel, vorsichtiges Vorschieben des Katheters
 Quelle: Materialien vom Workshop der Firma Codman Johnson & Johnson vom 27.-29. 9. 2012²⁷

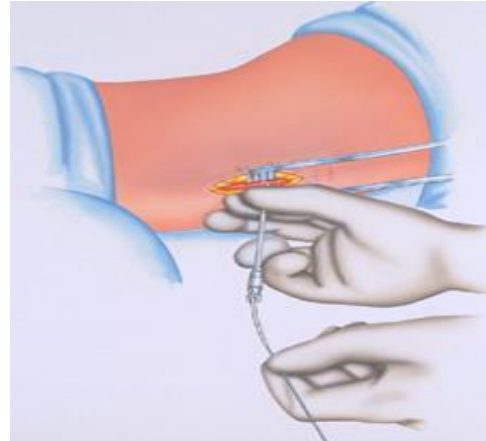


Abb. 3: Hautschnitt bei liegender Thuoynadel, Vorlegen einer Tabakbeutelnaht, Zurückziehen der Thuoynadel und langsames Zurückziehen des Führungsdrahts
 Quelle: Materialien vom Workshop der Firma Codman Johnson & Johnson vom 27.-29. 9. 2012²⁷

Die Tabakbeutelnaht kommt somit um den intrathekalen Katheter zu liegen und verhindert ein weiteres CSF-Leak. Der intrathekale Katheter wird auf eine Länge von 4-5 cm über Hautniveau gekürzt (Abb. 4 und 5).



Abb. 4: Katheterverankerung
 Quelle: Materialien vom Workshop der Firma Codman Johnson & Johnson vom 27.-29. 9. 2012²⁷



Abb. 5: Kürzen des spinalen Katheters
 Quelle: Materialien vom Workshop der Firma Codman Johnson & Johnson vom 27.-29. 9. 2012²⁷

Der Katheter wird über einen geraden Konnektor mit dem primären Schlauch verbunden, welcher später an der Pumpe befestigt wird. Die Konnektionsstelle wird von einer Silikon-Ummantelung umfasst, die ihrerseits durch Bänder gesichert wird (Abb. 6). Die subkutane oder subfasziale Implantation der Pumpe erfolgt am Bauch. Bei der Tunnelung des primären Schlauchs zur subkutanen Tasche über der Punktionsstelle ist darauf zu achten, dass der Schlauch in der Tasche in einer lockeren Schleife zu liegen kommt. Auch der Konnektor ist in dieser Tasche leicht lateral zum spinalen Mittellinienschnitt untergebracht (Abb. 7).

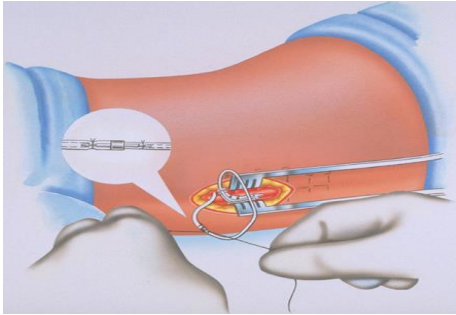


Abb. 6: Befestigung des Winkelkonnektors
 Quelle: Materialien vom Workshop der Firma Codman Johnson & Johnson vom 27.-29. 9. 2012²⁷

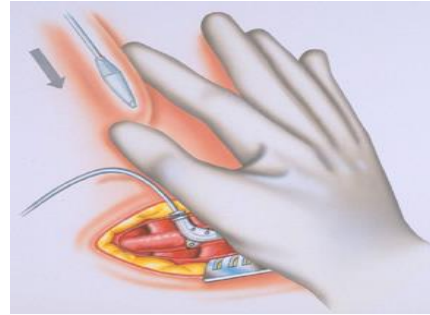


Abb. 7: Tunneln über die Flanke, Zurechtmessen beider Katheter und sorgfältige Konnektion
 Quelle: Materialien vom Workshop der Firma Codman Johnson & Johnson vom 27.-29. 9. 2012²⁷

Zur Platzierung der Pumpe wird eine 10 cm lange horizontale Inzision knapp unter dem Rippenbogen vorgenommen. Das subkutane Gewebe wird geteilt, um eine Tasche zu schaffen. Im Falle einer subfaszialen Implantation wird stattdessen die Rektusscheide horizontal geteilt (Abb. 8 und 9). Die Pumpe wird anschließend mit dem primären Katheter konnektiert und die Konnektionsstelle wiederum durch ein Band gegen eine Ablösung gesichert. Ein Abknicken oder eine andere Fehllage des Katheters ist sorgfältig zu vermeiden. Die Pumpe kommt letztendlich so zu liegen, dass der Schlauch hinter ihr verläuft. Diese Positionierung bietet einen gewissen Schutz gegen eine ungewollte Katheterschädigung z.B. beim Nachfüllen der Pumpe. Abschließend werden Faszie, subkutanes Gewebe und Haut in Schichten verschlossen.⁴²



Abb. 8: Hautschnitt im oberen Quadranten, Präparation auf die Faszie
 Quelle: Materialien vom Workshop der Firma Codman Johnson & Johnson vom 27.-29. 9. 2012²⁷



Abb. 9: Präparation der Pumpentasche, 4-Finger-Größe, auf passende Größe achten
 Quelle: Materialien vom Workshop der Firma Codman Johnson & Johnson vom 27.-29. 9. 2012²⁷

5. Komplikationen der intrathekalen Pumpentherapie

Neben der Wirksamkeit der intrathekalen Morphin- und Baclofentherapie, welche in verschiedenen Studien nachgewiesen werden konnte, ist das Spektrum möglicher, mit dieser Therapieform assoziierten Komplikationen ein

wichtiger Forschungsbereich. Bei schätzungsweise 20-30% der Patienten der intrathekalen Pumpentherapie treten Komplikationen auf.^{18,41} Diese umfassen Medikamenten-assoziierte Komplikationen (Überdosierung und Entzug), Infektionen (operationsbedingte Wundinfektionen, Fremdkörper-Infektionen und Meningitiden) und Pumpensystem-assoziierte Komplikationen (Fehlfunktionen, Undichtigkeit, Katheterabriss etc.). Die am häufigsten beobachteten Komplikationen sind Infektionen, das Austreten zerebrospinaler Flüssigkeit (CSF-Leak) und katheterassoziierte Komplikationen (siehe unten).^{2,80,81} Seltene Komplikationen sind Medikamentenüberdosierung und Entzug.

5.1 Kathetermigration oder Katheterdiskonnektion

Den Fehlfunktionen des Pumpensystems liegen am häufigsten katheterassoziierte Komplikationen zugrunde. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Notwendigkeit zur operativen Revision meist aus Komplikationen ergab, an denen Fehlfunktionen des Katheters, sei es auf Pumpenseite oder Thekalseite, beteiligt waren.^{3,4,13,26,39,80} Das am häufigsten präsentierte Zeichen einer Fehlfunktion war eine spinale oder abdominale Flüssigkeitsansammlung. In der Literatur wurden verschiedene Fälle beschrieben, in denen diese durch eine Erosion des Befestigungsbandes an der Konnektionsstelle des Pumpenkatheters verursacht wurden.⁴² Zur Verhinderung entsprechender Komplikationen stehen mittlerweile nahtlose Katheterkonnektoren zur Verfügung. Weiterhin traten Fälle auf, in denen die lumbale Flüssigkeitsansammlung auf eine mangelnde Dichtigkeit der Tabakbeutelnaht am Austrittspunkt des Spinalkatheters zurückzuführen war. Hierin zeigt sich nochmals die Wichtigkeit der Tabakbeutelnaht auf Höhe der Faszie, um eine extrathekale Dislokation oder Verwindung des Katheters zu verhindern.

5.2 CSF-Leaks

Das Austreten zerebrospinaler Flüssigkeit zählt ebenfalls zu den häufig gesehenen Komplikationen. Diese CSF-Leaks können eine Pseudomeningozele verursachen und beeinträchtigen des Weiteren die Wundheilung. Bei insuffizientem Wundverschluss oder einer Wundinfektion

stellen CSF-Leaks außerdem einen Infektionsweg des ZNS dar. Für die Entstehung eines CSF-Leaks ist der intrazerebrale Druck (ICP) ein wichtiger Faktor. Ein erhöhter ICP kann ein CSF-Leak und eine Pseudomeningozele bedingen. Daher wird eine Messung des CSF-Öffnungsdrucks zur Abschätzung des ICP vor der Implantation einer intrathekalen Pumpe empfohlen. Der Punktion sollte des Weiteren eine Bildgebung des Gehirns zum Ausschluss einer Ventrikelerweiterung vorangehen.

Eine seltener gesehene Komplikation stellt die Flüssigkeitssammlung im Bereich der Pumpentasche dar. Diese kann ähnlich einem Serom benigne sein oder auf schwerwiegenden Ursachen wie einer CSF-Leckage, Katheterstörungen oder Infektionen beruhen. Weist der Patient neben dem Erguss keine weiteren Symptome auf, besteht das bevorzugte Prozedere im Anlegen einer Bauchbinde und der aufmerksamen Beobachtung des Patienten (Watchful Waiting). Persistiert der Erguss, sind zusätzliche Untersuchungen wie die Punktion des Ergusses (unter sterilen Kautelen) und eine Bildgebung (im Sinne eines CT mit Kontrastmittelgabe über das Pumpensystem) durchzuführen, um eine Leckage auszuschließen.

Bei extrem schlanken Patienten tritt als weitere seltene Komplikation die Protrusion des Pumpensystems auf. Durch subfasziale Implantation bei extrem schlanken Patienten kann dieses Problem jedoch durch eine größere Gewebedeckung des Pumpensystems verhindert werden.

Infektionen in ZNS-Nähe sind in jedem Falle als ernste Komplikationen zu werten. Die berichteten Infektionsraten variieren zwischen 3,4% und 41,7%.^{3,10,13,19,21,40,41,80,82} Hierunter werden Wundinfektionen ebenso wie Meningitiden gefasst. Infektionen entwickeln sich meist sekundär zu anderen Komplikationen wie CSF-Leaks oder einer Protrusion des Pumpensystems. Um das Infektionsrisiko zu senken, ist es folglich unerlässlich, alle geeigneten Maßnahmen zur Vermeidung dieser primären Komplikationen zu ergreifen.⁴²

Komplikationen der intrathekalen Pumpentherapie können durch Fehlfunktionen der Pumpe oder des Katheters durch ein Abknicken, Abreißen, Dislokation etc.

zustande kommen. Die häufigsten Komplikationen der Implantation des Pumpensystems stellen Serome im Bereich der Pumpentasche und Infektionen dar. Letztere können lokal am Ort des Pumpenimplantats oder ins ZNS fortgeleitet auftreten.

iatrogene Komplikationen können aus einer inkorrekten Kalkulation der Konzentration bzw. Dosierung resultieren.¹⁶

In einer Population von 102 Patienten am Rush University Medical Center in Chicago zeigte sich eine Rate von 40% katheterassoziierten Komplikationen. Knicke und Wanddefekte des Katheters waren für 50% der Fehler verantwortlich. Weitere Störungsformen umfassten die Diskonnektion des Katheters von der Pumpe oder eine Dislokation aus dem Intrathekalraum. Sehr selten zeigte sich eine Flussobstruktion durch Fibrose an der Katheterspitze.

Die Komplikationsrate der implantierten intrathekalen Systeme beträgt in den meisten Studien 20-25%. Davon entfallen 10-89% auf katheterbedingte Komplikationen. Solche Komplikationen:

- stellen ein erhöhtes Risiko für den Patienten durch Entzug der Medikation dar. Es wird ein fehlendes Ansprechen trotz steigender Dosierung beobachtet.
- sind unangenehm für den Arzt und den Patienten aufgrund wiederholter Reoperation und chirurgischer Revisionen, vor allem bei einer Fehlfunktion der Pumpe oder einer systemischen Infektion.
- verschlechtern die Kosten-Nutzen-Relation.

Komplikationen können den therapeutischen Effekt stark beeinträchtigen. Sie wirken sich negativ auf die Patientenzufriedenheit und Compliance aus. Daher müssen sie identifiziert und prompt behandelt werden.²⁷

5.3 Entzündliches Gewebe an der Katheterspitze als Komplikation der intrathekalen Morphin- und Baclofenpumpen (intrathekale Kathetergranulome)

Die Katheterobstruktion ist eine der ernstesten Komplikationen der IT-Therapie. Zur Verhinderung der Obstruktion gibt es klinische Empfehlungen bezüglich der Konzentration und Quantität der eingesetzten Opiode. Doch auch unter Beachtung dieser Empfehlungen, welche das Risiko der Ausbildung von entzündlichem Gewebe an der Katheterspitze entgegenwirken bzw. minimieren sollen, sind verschiedene Fälle beschrieben worden, in denen es zu einer entsprechenden Obstruktion von Katheterspitze und Katheterlumen kam, sodass die Medikamentenapplikation unmöglich wurde.⁶⁶

North et al. berichteten 1991⁵⁸ den ersten Fall einer entzündlichen Gewebeveränderung im Bereich der Katheterspitze bei einer Morphinapplikation. Seitdem wurden multiple Fälle von katheterassoziierten Granulomen beschrieben. Eine Analyse von 41 Fällen bestehend aus Einzelfallberichten der medizinischen Fachliteratur (16 Fälle) und gemeldeten Zwischenfällen der Medtronic Inc. bzw. der U.S. Food and Drug Administration (25 Fälle) ergab, dass in allen berichteten Fällen das intrathekale System für das Management chronischer Schmerzzustände verwendet wurde. Die dabei verwendeten Medikamente waren Morphin oder Hydromorphon, entweder alleine oder in Kombination mit anderen Medikamenten. Die mittlere intrathekale Verabreichungsdauer betrug dabei 24,5 Monate.²⁸ Bei alleiniger intrathekaler Verabreichung von Baclofen wurde die Ausbildung von Kathetergranulomen bisher nicht beschrieben. 30 der 41 Patienten mussten sich einer chirurgischen Revision unterziehen, um eine Kompression von Rückenmark oder Cauda equina zu verhindern. Andere 11 Patienten konnten ambulant behandelt werden. Durch zunehmende ärztliche Sensibilisierung für die Problematik und eine schriftliche Befragung im Jahr 2001 konnten 51 weitere Fälle eruiert werden.⁸³ Diese beschrieben nicht-infektiöse chronische entzündliche Gewebsveränderungen um die Spitze intrathekaler Katheter.

Das geschätzte kumulative Risiko für die Entwicklung eines intrathekalen Kathetersgranuloms in der Population der Patienten mit chronischen Schmerzen wurde mit 0,04% im ersten Jahr, 0,12% über zwei Jahre und 1,15% über 6 Jahre berichtet.⁵⁶ Da bisher keine Fälle von Patienten berichtet wurden, bei welchen ein Kathetergranulom aus einer alleinigen intrathekalen Verabreichung von Baclofen resultierte, wurden die Inzidenz und das relative Risiko nur für Patienten mit chronischen Schmerzen berechnet.⁵⁶

Folgende Symptome können auf eine entzündliche Gewebeveränderung an der Spitze des spinalen Katheters hindeuten:

- Veränderung von Charakter, Art und Intensität des Schmerzes;
- Anstieg der Schmerzintensität und des Schmerzempfindens trotz erhöhter Medikamentendosierung;
- Empfindungsstörungen (z.B. Taubheit, Kribbeln, Brennen);
- Hyperästhesie und/oder Hyperalgesie.

Auffälligkeiten, welche eine sofortige Diagnostik nach sich ziehen müssen, sind unter anderem: Dysfunktionen von Darm und/oder Harnblase, Myelopathie, Cauda-equina-Syndrom, Gehstörungen, Lähmungen oder Paraparese. Bei einem Verdacht auf ein Kathetergranulom wird eine Überprüfung der Patientenvorgeschichte und eine radiologische Untersuchung, beispielsweise ein MRT mit Kontrastmittel, sowie die umgehende fachärztliche Konsultation empfohlen.⁷⁵

Potentielle Mechanismen für die Bildung eines Kathetergranuloms umfassen katheterbezogene Faktoren wie das Spitzendesign des Katheters, das implantationsassoziierte Trauma, die endgültige Position der Katheterspitze, Infektionen, eine Silikonhypersensitivität, aber auch Medikamenten-assoziierte Faktoren wie unreine oder kontaminierte Medikamente und die Wirkung von Opiat-Agonisten auf die immunologische Funktion des ZNS inklusive der Blut-Hirn-Schranke. Chronische Infektionen (bei Nicht-Nachweisbarkeit von Erregern in Kultur- und Färbeverfahren) konnten in Tiermodellen und klinischen Fällen als potentielle Ursache ausgeschlossen werden.^{8,58,83} Eine weitere Hypothese zur Granulombildung postulierte die Induktion einer aseptischen Meningitis

durch Endotoxine.²⁹ Es konnte jedoch gezeigt werden, dass intrathekale Morphinsulfate keine Endotoxinproduktion induzieren.³⁰ Eine Silikonallergie ist als ursächlicher Mechanismus unwahrscheinlich, da die Granulombildung nur an Stellen mit aktiver Medikamenteninfusion auftritt. Des Weiteren tritt sie an lumbalen Silikonshunts und Silikon-Brustimplantaten nicht auf. North et al.⁵⁸ wiesen auf die Möglichkeit einer Arachnoiditis als wichtiger ätiologischer Faktor hin. Da es jedoch auch in Fällen ohne vorhergehende Wirbelsäulen Chirurgie zur Granulombildung kam, wurde auch diese Hypothese in Zweifel gezogen. Vorherige chirurgische Eingriffe im Bereich des Rückenmarks können zur Bildung blind-endender Taschen führen, die unter der Wirkung der lokalen Medikamentenkonzentration den Prozess der Granulombildung modulieren können. Betrachtet man das implantationsassoziierte Trauma als mögliche Ursache, stellt sich die Frage, wodurch die lange Latenzzeit zwischen Implantation und Granulombildung zustande käme. Die plausibelste Erklärung für die Bildung intrathekaler Kathetergranulome unter Berücksichtigung menschlicher Befunde und der Daten aus Tiermodellen sucht die Ursachen in den spezifischen Eigenschaften des intrathekal applizierten Medikamentes (insbesondere von Morphin), der Flussdynamik der zerebrospinalen Flüssigkeit und möglicherweise in der Position der Katheterspitze. Hohe Dosierungen intrathekaler Opiode als Ursache für die Bildung eines Kathetergranuloms wurden im Hundemodell demonstriert.⁸⁴ Die besagten Granulome bzw. entzündlichen Gewebeveränderungen bestehen aus multifokalen Akkumulationen von Monozyten, Makrophagen und Plasmazellen. Ob dies eine My-Rezeptor-vermittelte Gewebereaktion oder eine lokale Reaktion auf Morphinmetaboliten darstellt, ist noch nicht geklärt. Die Rolle der regionalen CSF-Flussdynamik, welche die lokale Medikamentenkonzentration bestimmt, sollte für die Granulombildung ebenfalls in Betracht gezogen werden. Es ist denkbar, dass eine signifikant veränderte CSF-Dynamik zu einer gesteigerten lokalen Medikamentenkonzentration führt, welche wiederum das Risiko einer Granulombildung erhöht. Des Weiteren ist es plausibel, dass ein Trauma durch wiederholte Katheterimplantation bzw. Revision eine lokale entzündliche

Reaktion induzieren kann. Diese könnte auch unabhängig vom verabreichten Arzneimittel hinreichend zur Induktion eines Kathetergranuloms sein.⁵⁶

Zur Vermeidung der Bildung entzündlichen Gewebeveränderungen an der intrathekalen Katheterspitze wurden verschiedene Vorgehensweisen angeführt. Eine erhöhte Konzentration und Dosierung des Arzneimittels stellt ebenso wie eine verminderte Flussrate ein Risikofaktor der lokalen Granulombildung dar. Daher wird eine Beschränkung der maximalen Arzneimittelkonzentration auf 20 mg/ml sowie der maximalen Dosierung von 15 mg/d empfohlen. Ein breiter CSF-Raum bietet eine geringere Möglichkeit zur Granulombildung. Besonders breit ist dieser Raum auf Höhe von T7-T10 bzw. L1-L2. Diese Orte eignen sich somit besonders als Zielpunkte der Katheterspitze. Eine Lokalisation der Katheterspitze unter der Höhe des Conus medullaris ist geeignet, um die neurologischen Folgen auch im Falle des Auftretens einer Granulombildung zu minimieren. Des Weiteren beeinflusst der verwendete Katheter-Typ (Seitenloch- oder Endloch-Typ) die Ausbildung einer entzündlichen Gewebeveränderung. Der Endloch-Typ ist geeignet, um die Granulombildung zu reduzieren.

Zusammenfassend sollte zur Verhinderung der Granulombildung an der Katheterspitze als schwerwiegende Komplikation vor Implantation des Pumpensystems die optimale Höhe der Katheter-Endlage bestimmt werden. Die verabreichte Dosierung und Konzentration der Opiode sollte so gering wie möglich gehalten werden.⁶⁶

6. Arten der intrathekalen Pumpen

Wird die Entscheidung getroffen, eine intrathekale Pumpe zu implantieren, muss der Typ des Implantats ausgewählt werden. Es gibt zwei verschiedene Arten von Treibmitteltechnologien bei diesen Pumpen: elektrisch programmierbare Pumpen und mechanisch getriebene Pumpen.

Die elektrisch programmierbare Pumpe besitzt als Energiequelle eine Batterie (SynchroMed II von Medtronic Inc., USA) und muss deswegen alle fünf bis sieben Jahre ausgetauscht werden. Der Vorteil von elektrischen Pumpen ist die Flexibilität der Programmierung, welche verschiedene Dosierungen der

Medikamente über den Tag und die Änderung der Dosierung durch das Umprogrammieren der Flussrate ermöglicht. Jedoch müssen diese Pumpen regelmäßig nachgefüllt werden. Dies muss von einer geschulten Person, die diese Pumpen programmieren kann, ausgeführt werden, d.h. der Zugang zu einem großen medizinischen Zentrum mit einem intrathekalen Pumpenprogramm ist erforderlich.

Die mechanisch konstante Infusionspumpe wird von Gas angetrieben. Sie hat zwei Kammern; die eine ist mit komprimierbarem Gas (Fluorocarbon) befüllt, die andere ist die Medikamentenkammer. Wenn sich die Medikamentenkammer während der Füllung erweitert, wird das Gas komprimiert, dehnt sich das Gas anschließend wieder aus, fließt dadurch das Medikament von der Kammer in den Katheter. Die gasbetriebenen Pumpen haben eine vorkonfigurierte Flussrate (zwischen 0,5-2 ml täglich), damit ist die tägliche Dosierung nur durch Veränderung der Konzentration des Medikamentes in der Pumpe veränderbar. Aus diesem Grund besitzt diese Pumpe nicht die Flexibilität, die Dosierung ständig zu verändern. Die Dosis kann nur verändert werden, wenn das Medikament in der Pumpe nachgefüllt und dadurch die Konzentration verändert wird.

Der große Vorteil dieser gasgetriebenen Pumpen besteht darin, dass sie keine Batterien besitzen und damit nicht nach Jahren ausgetauscht werden müssen. Die anderen Aspekte sind die niedrigeren Kosten und auch das Nachfüllen des Medikaments ist einfacher. Die konstanten Infusionspumpen besitzen ein hervorstehendes Septum in der Mitte, welches leicht durch die Haut zu palpieren ist. Dies macht das Nachfüllungsseptum leicht zugänglich z.B. bei den beiden mechanisch-konstanten Infusionspumpen Medtronic Isomed und Codman Model 3000.³⁶

6.1 Aufbau und Funktionsweise der gasbetriebenen Pumpe (z.B. Tricumed oder Medstream)

Im Folgenden wird das programmierbare Infusionssystem der Medstream-Pumpe (Abb. 10, Abb. 11) vorgestellt.

Das System besteht aus:

- programmierbarer Pumpe (20 oder 40 ml),
- Kontrolleinheit,
- Katheter-System,
- verschiedenem Zubehör.



Abb. 10: Das programmierbare Infusionssystem der Medstream-Pumpe

Quelle: Materialien vom Workshop der Firma Codman Johnson & Johnson vom 27.-29. 9. 2012²⁷



Abb. 11: Aufbau der gasbetriebenen Medstream-Pumpe

Quelle: Materialien vom Workshop der Firma Codman Johnson & Johnson vom 27.-29. 9. 2012²⁷

Indikationen für die gasbetriebene Medstream-Pumpe sind die Behandlung von chronischen Schmerzen (gutartig und bösartig) sowie die Behandlung schwerer Spastizität. Zugelassene intrathekale Medikamente sind Konservierungsmittelfreie sowie sterile Morphin-Sulfat-Lösung bei der Schmerzbehandlung, bei Spastizität sind Baclofen-Injektion und sterile Lösung zugelassen.

Medstream programmierbare Pumpe ist in zwei Größen erhältlich, nämlich als 20-ml-Pumpe und 40-ml-Pumpe. Zwischen den beiden Modellen variiert nur deren Höhe (21,6 mm und 28,2 mm).

Um einen angenehmen Tragekomfort zu gewährleisten, sind die implantierbaren Infusionspumpen vollständig verrundet. Als Medikamentenreservoir dient ein Metallfaltenbalg aus Titan, der von dem Gas n-Butan mit konstanter Kraft komprimiert wird. Das Gas liegt als 2-Phasen-Gemisch vor und wird durch die Körpertemperatur von 37°C auf einen Betriebsdruck von 2,45 bar gebracht (Tabelle 1).

Temperatur [°C]	Gasdruck [bar] (bei Außendruck von 1.013 mbar)
-1	0
36	2,354
37	2,452
38	2,551

Tabelle 1: Veränderungen des Gasdrucks bei unterschiedlicher Temperatur: Butangas ist bei 37°C und Normaldruck (1.013 mbar) gasförmig. Bei 37°C und 2.452 bar geht es in den flüssigen Zustand über und nimmt nur 1/223 des gasförmigen Volumens ein.²⁷

Der konstante Druck treibt das Medikament mit gleichbleibender Flussrate über den gesamten Entleerungszyklus aus. Das Medikament gelangt durch den 0,22 µm dicken Bakterienfilter, die Drosselstrecke, den Auslass und den konnektierten Katheter an seinen Wirkort. Die Befüllung und Entleerung der Infusionspumpen erfolgt perkutan durch ein selbstausheilendes Silikonseptum mit einer Surecan®-G22-Kanüle. Das Auffüllseptum hebt sich etwas von der Oberfläche ab und befindet sich nahezu in der Mitte der Pumpe. Das Bolusseptum der Infusionspumpen dient der Verabreichung einer Extra-Dosis, wobei das Medikament direkt in den Auslass und den konnektierten Katheter gelangt. Das Bolusseptum wird ebenfalls perkutan punktiert und besteht aus einem selbstausheilenden Silikon.

Die Drosselstrecke bestimmt die Flussrate und zusammen mit dem Reservoirvolumen das Auffüllintervall der Infusionspumpe.

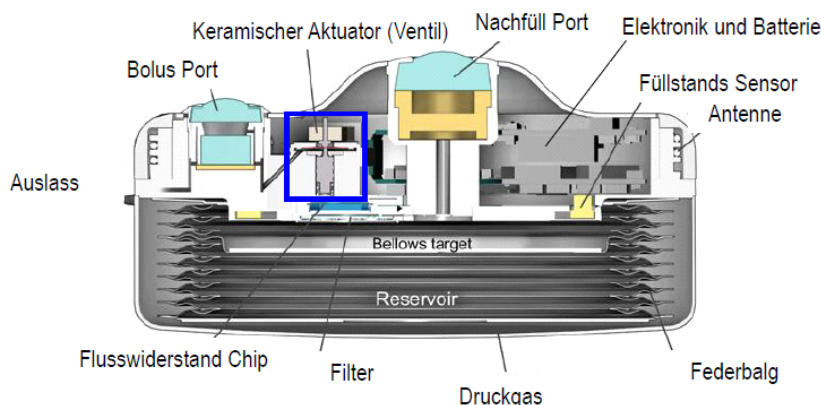


Abb. 12: Innenleben der Medstream-Pumpe im Vertikalschnitt
 Quelle: Materialien vom Workshop der Firma Codman Johnson & Johnson vom 27.-29. 9. 2012²⁷

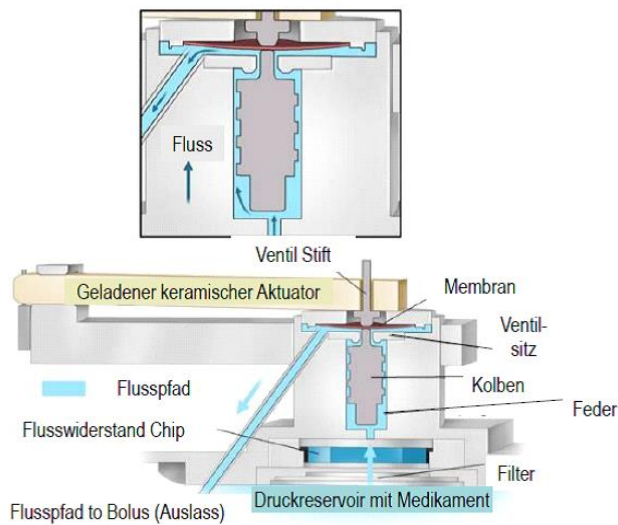


Abb. 13: Das Ventilsystem und keramischer Aktuator
 Quelle: Materialien vom Workshop der Firma Codman Johnson & Johnson vom 27.-29. 9. 2012²⁷

6.1.1 Ventil-Zyklusdauer und Flussregelung

Alle 400 Sekunden (Zyklusdauer) öffnet das Ventil einmal (geladener Zustand) und schließt einmal (entladener Zustand). Die Flussrate wird durch das Tastverhältnis bestimmt, d.h. durch das Verhältnis der Einschaltdauer und der Zyklusdauer.

Ein Aufladen des Piezos auf +60 V öffnet das Ventil (Abb. 14), ein offener elektrischer Kreis hält das Ventil offen (kein Energieverbrauch, Piezo behält die ursprüngliche Ladung). Wird das Piezo auf 0 V entladen, schließt sich das Ventil (kein Energieverbrauch, Abb. 15). Energie wird dabei nur verbraucht, wenn das Ventil geöffnet wird. Das Piezo wird unabhängig von der Flussrate einmal alle 400 Sekunden geladen und damit ist die Lebensdauer der Batterie unabhängig von der Flussrate.

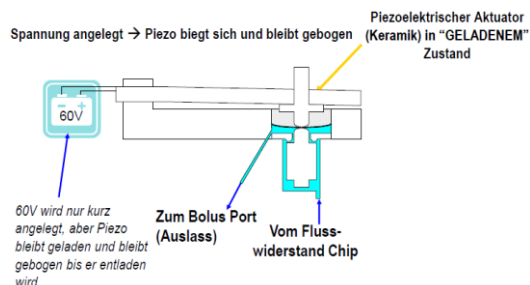


Abb. 14: Flusskanal-System: Ventil geöffnet
 Quelle: Materialien vom Workshop der Firma Codman Johnson & Johnson vom 27.-29. 9. 2012²⁷

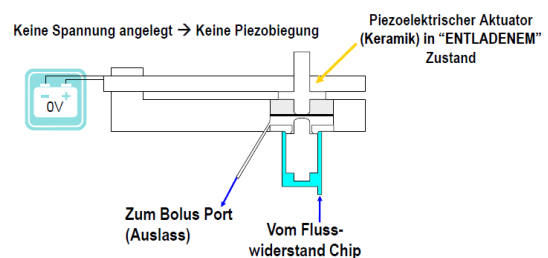


Abb. 15: Flusskanal-System: Ventil geschlossen
 Quelle: Materialien vom Workshop der Firma Codman Johnson & Johnson vom 27.-29. 9. 2012²⁷

6.1.2 Vorteile des keramischen Aktuators

Es folgen einzelne Vorteile des keramischen Aktuators der gasgetriebenen Pumpe:

- Lebensdauer der Batterie beträgt mindestens 8 Jahre unabhängig von der Flussrate.
- Es besteht kein elektromagnetischer Antrieb und damit keine Wechselwirkung mit dem MRT-Feld, der keramische Aktuator ist kompatibel mit 3-Tesla-MRT.
- Es gibt keine Getriebe, Motoren oder rotierenden Komponente, welche verschleifen können.
- +/- 10% Flussgenauigkeit bedeutet eine entscheidende Besserung.

6.1.3 Funktionsprinzip des Füllstandsensors (FSS)

Der FSS misst die Bewegung des Federbalgs (Abstand) zwischen Messplatte (in der Mitte des Reservoirs) und Oberseite des Federbalgs (Abb. 16). Aus der Distanz wird die Restmenge des Medikamentes im Reservoir berechnet. Die Anzeige ist über den gesamten Füllbereich auf +/- 1 ml genau. Falls das Restvolumen weniger als 3 ml beträgt, wird ein Alarm ausgelöst.

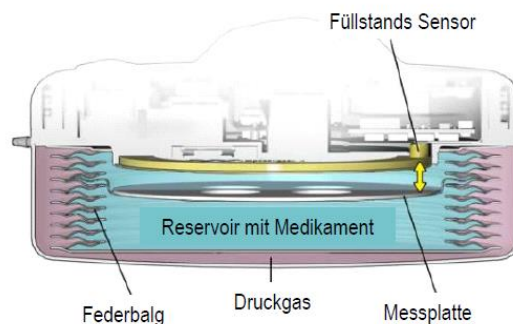


Abb. 16: Funktionsprinzip des Füllstandsensors
Quelle: Materialien vom Workshop der Firma Codman Johnson & Johnson vom 27.-29. 9. 2012²⁷

6.2 Aufbau und Funktionsweise der elektrisch betriebenen programmierbaren Pumpe (SynchroMed II)

Bei der implantierbaren und programmierbaren Medtronic SynchroMed-II-Pumpe handelt es sich um ein Infusionssystem, das zur Speicherung und Verabreichung von Arzneimitteln an eine bestimmte Körperregion dient. Das

implantierte Infusionssystem besteht aus einer SynchroMed-II-Pumpe und einem Katheter.

Der Katheter wird an den Katheterzugangsport der Pumpe angeschlossen. Die Pumpe wird mittels Nahtösen an der Außenseite der Pumpe in einer Pumpentasche fixiert (Abb. 17).

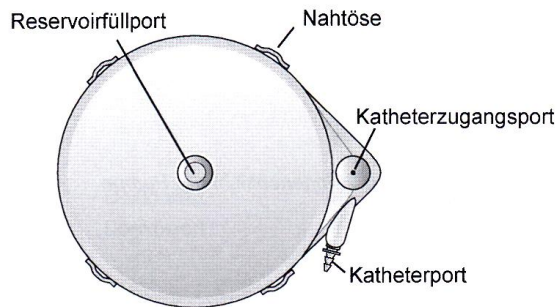


Abb. 17: Außenansicht der Pumpe
Quelle: Medtronic Implantationsanleitung 2009⁵¹

Das Arzneimittel wird im Pumpenreservoir gespeichert. Das Arzneimittel bewegt sich mit einer verordneten und programmierten Geschwindigkeit und wird vom Pumpenreservoir über das Schlauchsystem der Pumpe, den Katheterport und den Katheter in den Körperbereich in die Flüssigkeit abgegeben. Über den Katheterzugangsport können Arzneimittel und andere Lösungen zu Therapie- oder Diagnosezwecken direkt in den implantierten Katheter injiziert werden. Das in den Katheterzugangsport injizierte Arzneimittel umgeht den Pumpenmechanismus und gelangt über den Katheterport direkt in den implantierten Katheter und von dort zu der Körperstelle, an die das Arzneimittel abgegeben werden soll. Um beim Auffüllen des Systems einer Verwechslung des Reservoirfüllports und des Katheterzugangsports vorzubeugen und eine irrtümliche Injektion in den Katheterzugangsport zu verhindern, ist dieser so beschaffen, dass nur eine stanzende 24-G-Kanüle eingeführt werden kann (beim Auffüllen des Systems kommt die mit dem Auffüllset gelieferte nicht stanzende 22-G-Kanüle zur Verwendung). Hersteller und Modellcode sind als röntgenkontrastgebende Kennung in normalen Röntgenaufnahmen sichtbar (Abb. 18).

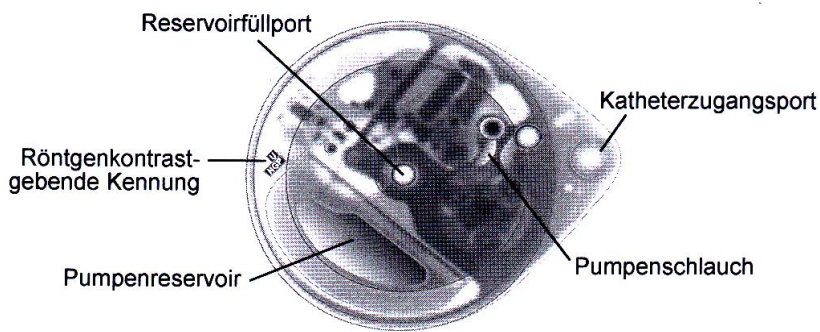


Abb. 18: Innenansicht der Pumpe
 Quelle: Medtronic Implantationsanleitung 2009⁵¹

6.2.1 Lebensdauer des Geräts

Die Lebensdauer des Geräts ist abhängig von der Flussrate. Die Flussrate hat Auswirkungen auf die Batteriespannung und die Drehzahl des Motors. Die Lebensdauer des Geräts ist die berechnete Anzahl der verbleibenden Betriebsmonate, basierend auf dem Verlauf der tatsächlichen Flussrate. Eine Austauschindikatormeldung erscheint auf dem Programmiergerät, wenn das Betriebsende der Pumpe bevorsteht. Nach Auftreten der Austauschindikatormeldung funktioniert die Pumpe weiterhin spezifikationsgemäß. Nach dem Auslösen des Austauschindikators funktioniert die Pumpe bei einer Flussrate von maximal 1,5 ml/Tag noch mindestens 90 Tage, bevor sie das Betriebsende erreicht. Beim Abfragen der Pumpe mittels des Arzt-Programmiergeräts wird das Auslösen des Austauschindikators unter Angabe des Auslösedatums angezeigt. Wenn das Betriebsende gemeldet wird, hat die Pumpe ihre maximale Nutzungsdauer erreicht. Ist das Betriebsende erreicht, wird die Pumpe gestoppt. Die Telemetriekommunikation bleibt jedoch weiterhin verfügbar, bis die Batterie leer ist.

6.2.2 Genauigkeit der Flussrate

Die Flussratengenauigkeit der Pumpe beträgt +/- 14,5% der programmierten Flussrate bei 0,048-24 ml/Tag, 37°C, 50% Reservoirvolumen und 300 m über Meeresspiegel.

Messfehler, Flüssigkeitsvolumen und Änderungen der Umweltbedingungen (z.B. der Körpertemperatur oder des atmosphärischen Drucks) haben Auswirkungen auf die Flussrate. Die Auswirkungen solcher Änderungen auf die

Flussrate kumulieren, wenn die entsprechenden Bedingungen gleichzeitig vorliegen.

6.2.3 Flüssigkeitsvolumen

Die Flussrate der Pumpe variiert geringfügig in Abhängigkeit von dem im Pumpenreservoir enthaltenen Flüssigkeitsvolumen. Die Flussrate der Pumpe nimmt ab, wenn sich das Reservoirvolumen 1 ml annähert. Die Flussrate der Pumpe nimmt schnell ab und stoppt dann, wenn das Reservoirvolumen von 1 ml auf 0 ml absinkt. Daher sollte die Pumpe aufgefüllt werden, bevor das Restvolumen 1 ml oder weniger beträgt.

6.2.4 Umgebungsbedingungen

Körpertemperatur

Die Flussrate der Pumpe variiert mit der Körpertemperatur. Die Flussrate nimmt zu, wenn die Temperatur über 37°C ansteigt und nimmt ab, wenn die Temperatur unter 37°C absinkt.

Luftdruck

Patienten, die in größeren Höhen über dem Meeresspiegel wohnen oder reisen (Flüge, Bergsteigen), sind niedrigerem Luftdruck ausgesetzt. Nach wenigen Tagen Aufenthalt in Gebieten niedrigen Luftdrucks kann die Flussrate ansteigen und auf diesem höheren Niveau stagnieren. Wenn ein möglicher Flussratenanstieg ein Risiko für den Patienten darstellen könnte, kann die Arzneimittelabgabe neu programmiert werden, um diese höhere Flussrate auszugleichen.⁵¹

7. Intrathekale Morphinpumpen und Rückenmark-Stimulation für das Schmerzmanagement

Das Failed-back-surgery-Syndrom (FBSS), früher auch Postlaminektomie-Syndrom genannt, bezeichnet schlechte Outcomes von Operationen im Wirbelsäulenbereich von einer heterogenen Gruppe von Patienten. Eine Vielzahl von Ätiologien wurde beschrieben, einschließlich ungeeigneter Patientenselektion, falscher Levelchirurgie, Epiduralfibrose, rezidivierenden

Bandscheibenvorfälle, verbleibender Foramenstenose, Psuedoarthrose, Arachnoiditis, Rückenmark-Instabilität, schmerzhaften Disci, Nervenwurzel-schädigung, Facettengelenk-Schmerzen und Schmerzen im Bereich des Sakroiliakal-Gelenkes. Ein FBSS nach einer Wirbelsäulen-Operation ist nicht selten und wird in der Literatur mit einer Inzidenz von 5% bis 30% referiert.⁷⁴ Zusätzlich zu den chronischen neuropathischen Schmerzen leiden die Patienten mit FBSS unter Depressionen, Schlafstörungen, Arbeitslosigkeit, familiären Problemen und Opiatabhängigkeit bzw. Sucht. Multiple nicht-chirurgische und chirurgische Optionen wurden für FBSS vorgeschlagen; diese Optionen beinhalten Gabapentin, lokale Anästhetika, Rehabilitation, epidurale Steroid-Injektionen, chirurgische Revisionen, Spinalganglien-Ektomie, epiduroscopische Adhäsiolyse und radiofrequente Facetten-Neurotomie. Allerdings sind für viele Patienten diese Behandlungen ineffektiv, selbst wenn sie als multimodale Therapie verlaufen. Zusätzlich werden die Neuromodulation in Form einer Rückenmark-Stimulation und das implantierbare intrathekale Opioid-Pumpen-Katheter-System den Patienten mit FBSS angeboten.

Patienten und Methoden

Bei unserer Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, welche mit dem Ziel durchgeführt wurde, die Komplikationen der intrathekalen Medikamenten-Pumpen (mit Baclofen und Morphin) zu analysieren. Die Patienten, deren Daten wir für unsere Arbeit benutzt haben, wurden am Universitätsklinikum Tübingen in der neurochirurgischen Abteilung operiert und weiter betreut. Die verwendeten Daten beruhen also auf den von der Klinik besorgten Patientendaten; dazu gehören Arztbriefe, Operationsberichte, Konsile, ambulante Untersuchungen und Nachfülltermine. Anhand eines individuellen Protokolls, das ich im Rahmen meiner Doktorarbeit erarbeitete, wurden die passenden Patienten für unsere Studie ausgesucht und mit diesen Patienten, bzw. mit deren, für uns wichtigen Informationen weitergearbeitet.

Es wurden alle Daten derjenigen Patienten ausgewertet, die in der Zeitspanne zwischen den Jahren 2005 und 2012 eine intrathekale Medikamentenpumpe in der neurochirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen erhielten.

Das Protokoll, an dem wir uns orientierten und laut dem unsere Patienten ausgewertet wurden, beinhaltet folgende Punkte:

- Patientendaten (Alter, Geschlecht),
- Anamnese, klinischer Befund und Indikationen,
- implantierte/r Pumpentyp/en,
- Operationsbericht und Pumpendaten,
- Komplikationen und
- Dosisverlauf.

Weitere Informationen zu diesen Punkten siehe unten.

8. Patientendaten

An dieser Studie nahmen insgesamt 45 Patienten teil. Von diesen 45 ausgewählten Kandidaten sind 24 weiblich und 21 männlich gewesen. Bis auf ein Kind (8 Jahre) sind alle anderen Personen im erwachsenen Alter (21-85 Jahre).

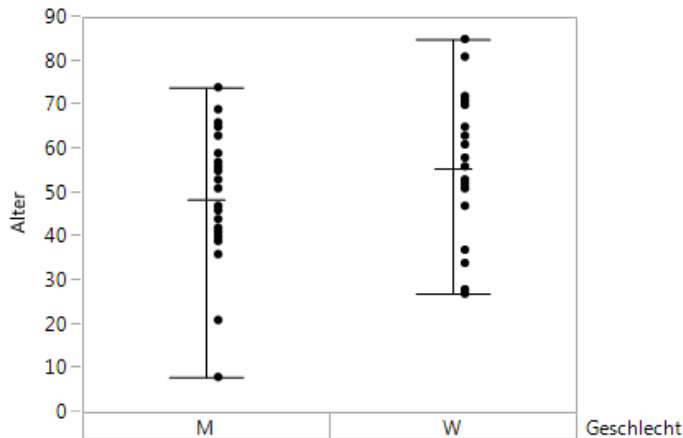


Abb. 19: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

8.1 Anamnese, klinischer Befund und Indikationen

Aus verschiedenen Arztbriefen, die uns für unsere Arbeit zur Verfügung standen, beschäftigten wir uns mit der Anamnese des Patienten und mit dem klinischen Untersuchungsbefund. Folgende Untersuchungsbefunde waren bei unseren 45 ausgewählten Patienten am meisten zu beobachten:

- Spastik (Paraparese, Tetraparese),
- Schwäche,
- Parästhesien,
- chronische Schmerzen,
- neuropathische Schmerzen,
- Kontrakturen,
- Frakturen,
- Dekubitus,
- Hyperreflexien,
- muskuläre Hypertonie,
- Dystonie,
- Koordinationsbeeinträchtigung,
- pathologische Fremdreflexe,
- Beeinträchtigung der täglichen allgemeinen Aktivitäten (wie z.B. Essen, Schlafen, Stehen und Laufen).

Aus der Anamnese war zu entnehmen, welche Ursachen zu dem aktuellen Zustand des Patienten geführt haben. Dabei sind die häufigsten Ursachen:

- Autounfall,
- Querschnittlähmung,
- hypoxische Hirnschäden,
- multiple Sklerose,
- Schlaganfall,
- Bandscheibenvorfälle,
- generalisierte Dystonie,
- Wirbelkörper-Frakturen,
- Tumoren und Tumorschmerz,
- chronische Rückenschmerzen nach multiplen Operationen im Bereich der Wirbelsäule,
- Spondylodiszitis und
- Spondylolisthesis.

In die Protokolle wurden unter anderem auch Begleiterkrankungen der Patienten eingeführt, die zu einer Verschlimmerung der Symptomatik führen dürften. Zu diesen Begleiterkrankungen zählen z.B. Parkinson-Syndrom, Diabetes mellitus, Polyneuropathie, Depression und psychiatrische Erkrankungen. Zusätzlich wurden in den Protokollen über die Operationen, denen sich die Patienten unterzogen haben, berichtet. Die wichtigsten davon sind Bandscheiben-Operation, Spinalkanalstenose-Operation, Stabilisierungs-Operation und Tumor-Operation. Ein sehr wichtiger Anhaltspunkt war für uns die regelmäßige Einnahme diverser Medikamente und der damit verbundene Benefit bzw. die Nebenwirkungen. Genauso relevant waren die bildgebenden Verfahren (MRT, CT, Myelographie und Röntgen), die bei den Patienten durchgeführt wurden. Sie wurden zu einer Beurteilung der anatomischen Verhältnisse der Wirbelsäule und des Rückenmarks verwendet.

9. Indikationen

Die Indikationen für die Pumpenimplantationen waren im Allgemeinen starke Spastik, die zum großen Teil auch Medikamenten-resistent ist, Dystonien und chronische maligne sowie nicht-maligne Schmerzen (Tumorschmerzen, Rückenschmerzen, Lumboischialgien, neuropathische Schmerzen).

Die Beschwerden bzw. die Indikationen unserer Patienten sind dem folgenden Diagramm (Abb. 20) zu entnehmen.

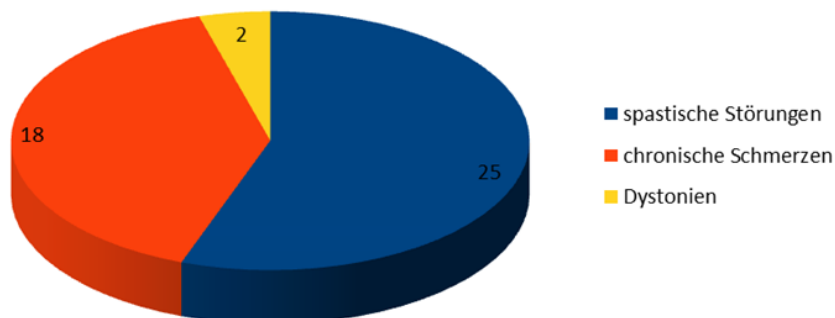


Abb. 20: Indikationen der 45 beobachteten Patienten

Wie es im Diagramm zu sehen ist, litten insgesamt 25 Patienten (d.h. also mehr als die Hälfte [55,56%] der beobachteten Personen) an spastischen Störungen (wobei hier die Tetraspastik, Paraspastik oder die Spinalparalyse gemeint ist) sowie 18 Patienten [40%] an chronischen Schmerzen und 2 Patienten [4,44%] an generalisierten Dystonien.

Bei den Patienten wurde zuerst mit Hilfe oraler Medikamente versucht, die Symptomatik zu verbessern bzw. die starken Schmerzen zu kontrollieren. Es wurden dabei z.B. NSAR (Ibuprofen, Naproxen, Indometacin), Morphin, Oxycodon, Tramadol (Tramal[®]), Fentanyl-Pflaster, intraartikuläre Injektionen, Pregabalin (Lyrica[®]), Citalopram, Amitriptylin (Saroten[®]) etc. eingenommen bzw. verwendet. Alle Patienten profitierten jedoch von dieser oralen Medikation nicht ausreichend und litten im Gegensatz sogar unter verschiedenen systemischen Nebenwirkungen der Medikamente. Unter den verschiedenen systemischen Nebenwirkungen sind z.B. bei Morphin Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen und Obstipation und bei Baclofen erhebliche Schwäche, Antriebsarmut, Benommenheit, Konzentrationsstörungen, Lustlosigkeit bis zur (im schlimmsten Fall bzw. bei Überdosierungen) Atemdepression, Ataxie, allgemein Depression, Agitiertheit, Halluzinationen etc. erschienen. Unter diesen Umständen wäre deshalb für diese Patienten eine Überlegung der intrathekalen Pumpe sehr empfehlenswert.

Um zu beurteilen, ob eine intrathekale Pumpe bei dem entsprechenden Patienten als beste „Medikation“ in Frage käme, bzw. um die Ansprechrate

vorhersagen zu können, wurde bei den Patienten eine intrathekale Austestung mit Morphin im Falle einer Morphinpumpe oder mit Baclofen im Falle einer Baclofenpumpe durchgeführt. Diese Testung kann ambulant oder stationär gemacht werden und die Ergebnisse müssen von einem spezialisierten Facharzt, der sich mit dem Thema ausführlich auskennt (Neurochirurg, Neurologe, Schmerztherapeut) beurteilt werden.

10. Kontraindikationen für intrathekale Medikamenten-Pumpe

Als Kontraindikationen für die Implantation einer intrathekalen Medikamenten-Pumpe werden folgende Punkte bzw. Kriterien angesehen:

- Medikamentenallergie,
- akute Entzündung bzw. Sepsis,
- Kontraindikationen zur Narkose,
- Liquorpassage-Störungen,
- Gerinnungsprobleme und
- schlechte Hautverhältnisse.

Liegt einer oder mehrere Punkte vor, sollte *keine* intrathekale Pumpe implantiert werden.

11. Beispiel für die intrathekale Austestung bei Baclofen

Die Halbwertszeit von intrathekalem Baclofen in der zerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) reicht zwischen 90 Minuten und 5 Stunden. Wenn Baclofen intrathekal verabreicht wird, gibt es kein nachweisbares Baclofen im Blut. Der größte Effekt der Austestung bei Spastik wird zwischen 2 und 8,5 Stunden erreicht mit einem maximalen Effekt 4 Stunden nach der Applikation. Die Beobachtung der Patienten bzw. die Bewertung der Ergebnisse sollte während dieser Periode durchgeführt werden. Der erste Benefit von intrathekalem Baclofen in neuropathischen Schmerzen wird in der Regel nach 1 bis 2 Stunden beobachtet, während um eine klinische Verbesserung bzw. Ansprechen bei

Dystonie sehen zu können, ist eine lange Periode einer kontinuierlichen intrathekalen Baclofen-Verabreichung erforderlich, die manchmal bis zu 48 Stunden dauern kann.

Die bei unseren Patienten durchgeführte intrathekale Austestung brachte eine erhebliche Verbesserung der Symptomatik und eine gute Kontrolle der Schmerzen. Die durchschnittliche verabreichte Dosis bei Morphin lag bei 50 µg, die durchschnittliche verabreichte Dosis bei Baclofen dann bei 50-75 µg.

Die Höhe, in der das Medikament in den intrathekalen Raum injiziert wurde, befindet sich zwischen LWK 4 und LWK 5.

12. Pumpentypen

Die Anzahl der insgesamt implantierten Pumpen bei unseren 45 Patienten betrug 61 Pumpen (inklusive Austausch, Problembehebung, Malfunktion, Komplikationen etc.). Davon wurden 55 Pumpen in Tübingen, 4 in Freiburg, eine in Bochum und eine in Mainz implantiert. Von diesen 55 in Tübingen implantierten Pumpen bekamen unsere 45 Patienten insgesamt 32 Baclofenpumpen und 23 Morphinpumpen. Folgende Abbildung zeigt die verschiedenen Typen und Anzahl der in Tübingen implantierten Pumpen.

In Tübingen implantierte Pumpen bei 45 ausgewerteten Patienten (insgesamt 55 Pumpen)			
32 intrathekale Baclofenpumpen		23 intrathekale Morphinpumpen	
Typ	Anzahl	Typ	Anzahl
Medtronic Synchronomed® II (E)	24	Medtronic Synchronomed® II (E)	2
g.b Tricumed 2000 (GB)	3	g.b Tricumed 2000 (GB)	12
Medstream® Codman (E)	1	Medstream® Codman (E)	7
n.prog Medtronic Isomed® (GB)	1	g.b Medtronic Isomed® (GB)	2
Archimed-Typ® (GB)	1		
g.b Infusaid® Fa.Bitzer (GB)	2		

Tabelle 2: Einteilung der in Tübingen implantierten Pumpen

Die Abkürzungen (E) und (GB) stehen für die Art der Pumpe. Die Abkürzung (E) bedeutet elektrische und (GB) gasbetriebene Pumpe. Demnach ist klarzustellen, dass die meisten (aus allen 61) implantierten Pumpen (37) elektrisch und nur 24 Pumpen gasbetrieben waren. Unter den 37 elektrischen intrathekalen Pumpen waren 28 Baclofen- und 9 Morphin-Pumpen. Bei den gasbetriebenen Pumpen war das Verhältnis 8 Baclofen- zu 16 Morphin-Pumpen.

Anzahl implantierter elektrischer und gasbetriebener Pumpen			
Elektrische Pumpen (37)		Gasbetriebene Pumpen (24)	
Medtronic Synchromed® II (29)	Baclofen: 27	Tricumed (14)	Baclofen: 3
	Morphin: 2		Morphin: 11
Medstream® Codman (8)	Baclofen: 1	Medtronic	Baclofen: 2
	Morphin: 7	Isomed® (4)	Morphin: 2
		Infusaid® Fa.	Baclofen: 2
		Bitzer (2)	Morphin: 0
		Archimed-Typ® (1)	Baclofen: 1
			Morphin: 0
nicht weiter identifizierbare GB-Pumpen (3)	Baclofen: 0	Morphin: 3	

Tabelle 3: Anzahl implantierter elektrischer und gasbetriebener Pumpen

13. Operationsbericht und Pumpendaten

Aus dem Operationsbericht der einzelnen Patienten sind folgende Fakten und wichtige Informationen zu entnehmen:

- Lagerung des Patienten: Linksseitenlage, Rechtsseitenlage, Rückenlage etc.;
- Katheter: einteilig, zweiteilig, Material, Fixierung, Konnektoren;
- Lage des Katheters: wie weit wurde der Katheter hochgeschoben (BWK 7, BWK 8);
- Anästhesie: Vollnarkose vs. Lokalanästhesie.

Außerdem sind dem Operationsbericht die Pumpendaten zu entnehmen. Dazu gehören:

- Pumpenart: gasbetriebene vs. elektronisch betriebene Medikamentenpumpe, SynchroMed II, Tricumed 2000, Medstream Codman;
- Lage: rechts abdominal, links abdominal;
- Volumen: 20 ml, 40 ml;
- Fixierung an der Faszie;
- Medikation: Morphin, Lioresal[®] (Baclofen in 0,9% NaCl-Lösung), Bupivacain;
- Kombination von Medikamenten: z.B. Morphin plus Bupivacain;
- Flussrate: 0,5-2 ml/Tag.

Diese Informationen sind für die weitere Beobachtung sowie für die Betreuung der Patienten von großer Bedeutung. Außerdem kann man anhand dieser Angaben die in der Zukunft auftretenden Komplikationen nachvollziehen. Somit können bestimmte Maßnahmen ergriffen werden, die zu einer Vermeidung solcher Komplikationen und zu Verringerung der Rate an Revisionen führen.

13.1 Beispiel eines Operationsberichtes

Der Patient wird in störungsfreier Intubationsnarkose in Linksseitenlage gelagert, der rechte Arm wird angehoben und sorgfältig gelagert. Unter Bildwandlerkontrolle wird das Segment LWK 3-4 identifiziert und markiert. Im rechten Unterbauch paraumbilikal wird ein entsprechender Hautschnitt zur Anlage der Pumpe angezeichnet. Dieser Abschnitt wird dann steril abgewaschen und abgedeckt. Mit der Tuohy-Nadel wird zunächst der Intraspinalraum punktiert, es läuft eindeutig Liquor ab. Der Spinalkatheter wird nun bis auf Höhe Th 7 eingeführt. Anschließend wird mit dem Skalpell ein entsprechender Hautschnitt um die Tuohy-Nadel herum angelegt. Es wird bis auf die Faszie präpariert. Anschließend wird die Nadel vorsichtig entfernt. Der Mandrin innerhalb des Katheters wird ebenfalls entfernt. Es läuft wieder eindeutig Liquor ab. Zunächst wird es am Bauch weiter operiert. Der Hautschnitt wird eröffnet und es wird eine Tasche für die Pumpe präpariert. Danach wird die Pumpe (Tricumed-IP-2000-Pumpe) zur Implantation

vorbereitet. Sie wird zunächst mit Kochsalzlösung gespült. Anschließend werden 40 ml NaCl mit 80 mg Morphin in die Pumpe appliziert. Die Vorkammer wird ebenfalls entlüftet. Es wird nun von der Pumpentasche von abdominell über einen Zwischenschnitt der distale Pumpenkatheter zur lumbalen Wunde durchgetunnelt. Hier wird der Intraspinalkatheter über einen Plastik konektor an die Faszie fixiert und anschließend über einen Metallkonektor an den distalen Pumpenkatheter angeschlossen. Sämtliche Verbindungsstellen werden mit Mersilene gesichert. Der Metallkonektor wird zusätzlich an die Faszie fixiert. An die Pumpe wird dann der distale Katheter angeschlossen und ebenfalls mit Mersilene gesichert. Die Pumpe wird über drei Fixierungsnähte in der Tasche verankert. Der Pumpenkatheter wird sorgfältig unter der Pumpe platziert.

14. Komplikationen

Die wichtigste Aufgabe bzw. das Ziel unserer Arbeit besteht darin, die aufgetretenen Komplikationen einer intrathekalen Baclofen- und Morphinpumpe darzustellen, sowie die Behandlung und die Interpretation deren Ursachen herauszufinden. In der Literatur wurde eine Komplikationsrate von 20-30% beschrieben.^{18,41} Anhand der verschiedenen Komplikationen, die wir bei unseren ausgewerteten Patienten beobachtet haben, kann man diese Komplikationen in 4 Gruppen unterteilen:

- **Katheterassoziierte Komplikationen:** Dazu gehören Katheterriss und die daraus resultierenden Liquorleckage, Katheterdisskonnektion (vor allem am Pumpenansatz), Katheterdislokation, Katheterverstopfung, Kathetermigration.
- **Pumpenassoziierte Komplikationen:** Zu dieser Gruppe zählen die Malfunktion der Pumpe und die Fehllage der Pumpe.
- **Infektionen:** Bei den Patienten wurden Infektion der Haut und der Pumpentasche, Infektion der Pumpe selbst, Entzündung der Hirnhäute und Granulombildung an der Katheterspitze beobachtet.
- **Andere:** Unter den anderen Komplikationen sind z.B. Fehldosierung der Pumpe, Fehlpunktion bei der Nachfüllung oder allergische Reaktionen zu verstehen.

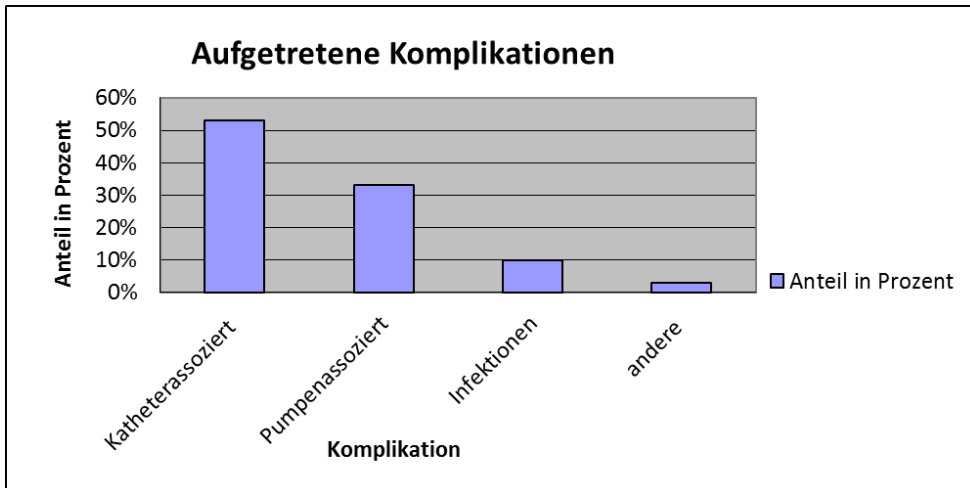


Abb. 21: Aufgetretene Komplikationen

Die Mehrzahl der Komplikationen machte sich bei unseren Patienten durch die Zunahme der Symptomatik (Schmerzen, Spastik) trotz einer steigenden Dosierung der Medikation bemerkbar. Bei vielen Patienten gab auch eine Flüssigkeitsansammlung im Bereich der Pumpentasche den Anlass zur Suche nach einer Fehlfunktion des Systems. Durch eine passende Bildgebung (CT der Wirbelsäule, MRT, Röntgen) konnten die meisten Komplikationen festgestellt werden. Ein großer Anteil der Komplikationen benötigte eine chirurgische Revision, um die Ursache bzw. die Problematik zu beheben, wie z.B. Katheteraustausch, Explantation des Systems, Pumpenaustausch, Befestigung des Katheters an die Faszie oder Befestigung der Pumpe an die Faszie. Das bedeutet für die Patienten eine enorme Belastung und verschlechtert das Outcome bzw. den Benefit einer intrathekalen Pumpe. Deswegen ist uns durch unsere Arbeit wichtig, die genauen Komplikationen (ihre Entstehung, Verlauf, Auftritt nach der Implantation sowie beeinflussende Faktoren) zu finden und dadurch passende Lösungen einzuführen, um diese Problematik zu beheben. In unserer Arbeit mussten sogar manche Patienten mehrmals revidiert werden und bekamen mehrere Pumpen und Katheter.

15. Dosisverlauf

Was wir in unserer Arbeit interessant fanden, war die Tatsache, dass sich die Dosierung bei unseren Patienten immer änderte. Das brachte uns dazu, durch die ambulanten Notizen bei den Nachfüllterminen den Dosisverlauf bei allen

Patienten in Form einer individuellen Tabelle aufzuzeichnen. In diese Tabelle trugen wir den Zeitpunkt der Dosisänderung und das klinische Bild des Patienten bezüglich der Symptomatik ein. In Form eines Diagramms (Abb. 22) trugen wir dann den genauen Dosisverlauf ein. Anhand des Dosisverlaufs kann man verschiedene Rückschlüsse in Bezug auf die Funktion des Systems ziehen. So könnte beispielsweise eine rasche Zunahme der Dosis bei gleichgebliebener Symptomatik auf eine Malfunktion der Pumpe hinweisen.

15.1 Beispiel eines Dosisverlaufs bei einem Patienten mit Baclofenpumpe

- Pumpenimplantation:
 - 1. Pumpe: 01/2008
 - 2. Pumpe: 02/2010

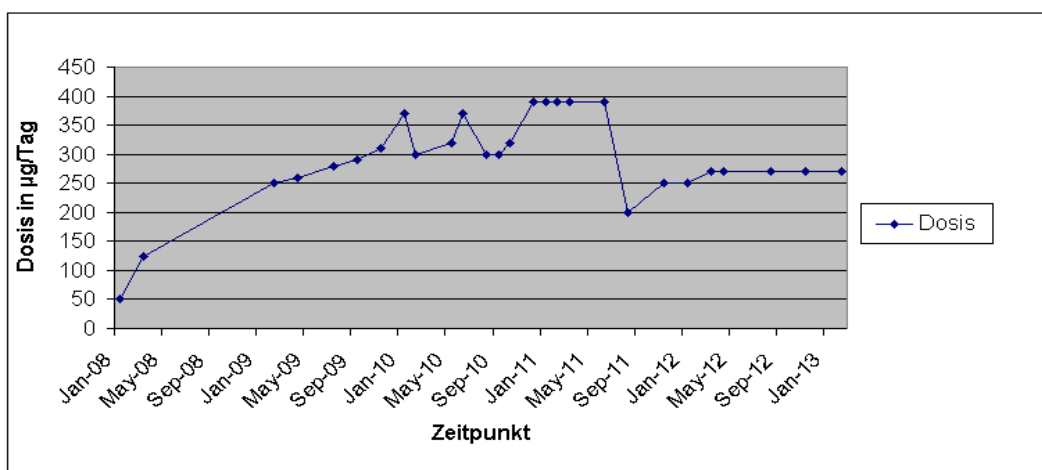


Abb. 22: Dosisverlauf eines Patienten mit einer Baclofenpumpe

- **Besonderheiten beim Dosisverlauf:**
 - **02/2010:** schrittweise eine Erhöhung der Dosierung bis auf 500 µg/Tag, trotzdem stetige Verschlechterung der Beinspastik: V.a. Fehlfunktion des Systems
 - **06/2010:** starke Verschlechterung der Spastik und Lumbago, V.a. Fehllage der abdominalen Baclofenpumpe
 - **08/2011:** Dosisreduktion auf 200 µg/Tag aufgrund einer erheblichen Schwäche im linken Fuß

16. Gleichzeitige intrathekale Schmerzpumpe und Spinal-Cord-Stimulation

Schmerzen der Patienten mit chronischen Schmerzen, vor allem mit solchen, die aus mehreren Komponenten bestehen (z.B. chronische Rückenschmerzen und gleichzeitige neuropathische Schmerzen), oder der Patienten mit FBSS-Syndrom oder Postnukleotomie-Syndrom waren leider nur schwer zu kontrollieren. Diese Patienten litten unter verschiedenen systemischen Nebenwirkungen der oralen Medikation. Aus diesem Grund war die beste Lösung für diese Patienten die Neuromodulation durch eine Stimulation bestimmter Segmente oder Nervenwurzel im Rückenmark. Diese Therapieform verbesserte die eine oder andere Komponente der Schmerzen, jedoch waren die Schmerzen nicht ganz zu kontrollieren bzw. zu beseitigen. Die Überlegung bei diesen Patienten war eine zusätzliche Implantation einer intrathekalen Schmerzpumpe. Insgesamt bekamen 6 Patienten eine Schmerzpumpe zusätzlich zu einer SCS. Die genauen Angaben dazu werden im Teil „Ergebnisse“ dargestellt.

16.1 Beispiel: Ein 50-jähriger Patient

- *Hauptindikation: chronische Schmerzen*
- *Hauptdiagnosen:*
 - o *chronisches neuropathisches Schmerzsyndrom im Bereich des linken Sprunggelenks und des linken Fußes*
 - o *Z.n. wiederholten Operationen im Bereich des Sprunggelenks links*
- *Klinischer Befund: es besteht eine Hypästhesie bis Anästhesie im Versorgungsgebiet des Nervus tibialis sowie des Nervus peroneus superficialis links*
- *Medikation:*
 - o *Morphin 200 mg*
 - o *Lyrice[®] (Pregabalin) 150 mg*
 - o *Saroten[®] (Amitriptylin) 75 mg*
- **darunter keine ausreichende Kontrolle der Schmerzen**

- 04/2011 Anlage einer SCS-Teststimulationssonde (Octrode) in Höhe BWK 12
- **darunter deutliche Verbesserung der Schmerzen**
- 05/2011 Implantation eines Impulsgebers Genesis auf der linken Seite unterhalb des Beckenkamms
- 08/2011 deutliche Besserung der Schmerzsymptomatik nach der Implantation der SCS-Sonde, Schmerzreduktion von VAS 9 auf 2-3
- **Problem: bei Reduktion der oralen Morphineinnahme (aufgrund von Nebenwirkungen) erneuter Anstieg der Schmerzen**
- 10/2011 Schmerzen trotz hoher oraler Morphindosis
- Implantation einer intrathekalen gasbetriebenen Morphinpumpe von Tricumed-Typ
- Einsatz der Schmerzpumpe und die gleichzeitige spinale Stimulation führten zu einer deutlichen Besserung des Schmerzsyndroms
- **aktuell gute Kontrolle der Schmerzen mit einer Morphindosis von 6 mg/Tag**

Ergebnisse

17. Hauptindikation zur Pumpenimplantation

Wie in Diagramm 1 zu sehen ist, leiden insgesamt 25 Patienten (d.h. also mehr als die Hälfte der 45 beobachteten Personen [55,56%]) an spastischen Störungen. Zu diesen spastischen Störungen gehören:

- Paraspastik und Tetraspastik unterschiedlicher Genese,
- spastische Spinalparalyse und
- hereditäre Spastikstörungen.

Weiterhin ist dem Diagramm zu entnehmen, dass insgesamt 18 Patienten an chronischen Schmerzen [40,0%] und 2 Patienten an generalisierten Dystonien [4,44%] leiden.

18. Ort der Pumpenimplantation

Die Anzahl der insgesamt implantierten Pumpen bei unseren 45 Patienten betrug 61 Pumpen (inklusive Austausch, Problembehebung, Malfunktion, Komplikationen etc.). Davon wurden 55 Pumpen in Tübingen, 4 in Freiburg, eine in Bochum und eine in Mainz implantiert (Abb. 23).

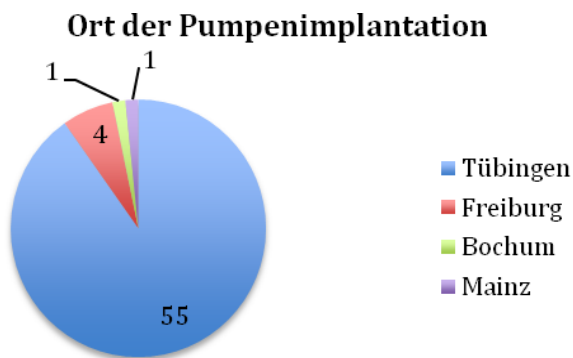


Abb. 23: Ort der Pumpenimplantation

19. Pumpentypen

Von diesen 61 Pumpen bekamen unsere 45 Patienten insgesamt 32 Baclofen-Pumpen und 23 Morphinpumpen. Es ist wichtig zu erwähnen, dass 6 Pumpen

außerhalb der Universitätsklinik Tübingen implantiert wurden, im Verlauf sind jedoch die Patienten letztendlich in Tübingen revidiert worden oder bekamen dort eine neue Pumpe. Aus diesem Grund sind diese 6 außerhalb Tübingen implantierten Pumpen nicht in unserer Auswertung einzubeziehen, ausgewertet werden die Patientendaten jedoch ab dem Zeitpunkt, indem diesen Patienten eine neue Pumpe in Tübingen implantiert wurde.

In Tübingen implantierte Pumpen bei 45 ausgewerteten Patienten (insgesamt 55 Pumpen)			
32 intrathekale Baclofenpumpen		23 intrathekale Morphinpumpen	
Typ	Anzahl	Typ	Anzahl
Medtronic Synchroned® II (E)	24	Medtronic Synchroned® II (E)	2
g.b Tricumed 2000 (GB)	3	g.b Tricumed 2000 (GB)	12
Medstream® Codman (E)	1	Medstream® Codman (E)	7
n.prog Medtronic Isomed® (GB)	1	g.b Medtronic Isomed® (GB)	2
Archimed-Typ® (GB)	1		
g.b Infusaid® Fa.Bitzer (GB)	2		

Tabelle 4: Einteilung der in Tübingen implantierten Pumpen

Die Abkürzungen (E) und (GB) stehen für die Art der Pumpe. Die Abkürzung (E) bedeutet elektrische und (GB) gasbetriebene Pumpe. Demnach ist klarzustellen, dass die meisten (aus allen 61) implantierten Pumpen (37) elektrisch und nur 24 Pumpen gasbetrieben waren. Unter den 37 elektrischen intrathekalen Pumpen waren 28 Baclofen- und 9 Morphin-Pumpen. Bei den gasbetriebenen Pumpen war das Verhältnis 8 Baclofen- zu 16 Morphin-Pumpen.

20. Patientendaten

Fall-Nr.	Geschl.	Alter ¹	Zeitpunkt der Implantation	Medikation	Pumpentyp	Hauptindikation
1	W	63	1.Pumpe 12/1996	Morphin	1.Pumpe gasbetriebene Morphinpumpe (OP-Bericht von 1996 fehlt)	Chronische Schmerzen
			2.Pumpe 06/2005		2.Pumpe Medtronic Isomed	
2	W	27	04/2006	Baclofen	SynchroMed II	Generalisierte Dystonie
3	W	28	02/2007	Baclofen	SynchroMed II	Generalisierte Dystonie
4	W	37	1.Pumpe 02/2003	Baclofen	1.Pumpe Archimed-Typ	Tetraspastik
			2.Pumpe 04/2007		2.Pumpe SynchroMed II	
5	M	56	08/2007	Baclofen	SynchroMed II	Paraspastik
6	W	52	09/2007	Baclofen	SynchroMed II	Paraspastik
7	M	41	1.Pumpe 01/2008	Baclofen	1.Pumpe SynchroMed II	Paraspastik
			2.Pumpe 02/2010		2.Pumpe Medstream Codman	
8	W	47	1.Pumpe 02/2008	Morphin	1.Pumpe Medtronic Isomed	Chronische Schmerzen
			2.Pumpe 02/2011		2.Pumpe Tricumed 2000	
9	W	85	02/2008	Baclofen	SynchroMed II	Paraspastik
10	W	61	07/2008	Baclofen	SynchroMed II	Paraspastik
11	M	47	09/2008	Baclofen	SynchroMed II	Paraspastik
12	M	63	10/2008	Baclofen	SynchroMed II	Paraspastik
13	M	69	12/2008	Baclofen	Medtronic Isomed	Tetraspastik

¹ Das Alter wurde zum 31. 12. 2012 errechnet.

14	W	56	02/2009	Baclofen	SynchroMed II	Paraspastik
15	M	66	03/2009	Baclofen	SynchroMed II	Spastische Störungen
16	M	42	1.Pumpe 03/1997	Baclofen	1.Pumpe Infusaid Fa. Bitzer	Tetraspastik
			2.Pumpe 03/2009		2.Pumpe SynchroMed II	
17	M	39	07/2009	Baclofen	SynchroMed II	Tetraspastik
18	W	58	1.Pumpe 03/2005	Baclofen	1.Pumpe SynchroMed II	Paraspastik
			2.Pumpe 01/2012		2.Pumpe SynchroMed II	
19	W	51	10/2009	Baclofen	SynchroMed II	Tetraspastik
20	M	36	1.Pumpe 1992	Baclofen	1.Pumpe Infusaid Fa. Bitzer	Paraspastik
			2.Pumpe 10/2009		2.Pumpe SynchroMed II	
			3.Pumpe 03/2012		3.Pumpe Tricumed 2000	
			4.Pumpe 08/2012		4.Pumpe Tricumed 2000	
21	W	71	02/2010	Morphin	Medstream Codman	Chronische Schmerzen
22	W	65	1.Pumpe 1995	Morphin	1.gasbetriebene Pumpe (Implantation in Freiburg, OP-Bericht fehlt)	Chronische Schmerzen
			2.Pumpe 2001		2.gasbetriebene Pumpe (Implantation in Freiburg, OP-Bericht fehlt)	
			3.Pumpe 2009		3.Pumpe Tricumed 2000	
23	M	57	12/2010	Morphin	Medstream Codman	Chronische Schmerzen
24	M	36	04/2011	Morphin	Medstream Codman	Chronische Schmerzen
25	W	51	04/2011	Morphin	Medstream Codman	Chronische Schmerzen
26	M	74	1.Pumpe 09/2005	Morphin	1.Pumpe SynchroMed II	Chronische Schmerzen
			2.Pumpe 04/2011		2.Pumpe Medstream Codman	

27	M	44	1.Pumpe 05/2011	Morphin	1.Pumpe Tricumed 2000	Chronische Schmerzen
			2.Pumpe 01/2012		2.Pumpe Tricumed 2000	
28	W	81	05/2011	Morphin	Medstream Codman	Chronische Schmerzen
29	W	70	07/2011	Morphin	Medstream Codman	Chronische Schmerzen
30	W	34	09/2011	Morphin	Tricumed 2000	Chronische schmerzen
31	M	40	09/2011	Morphin	Tricumed 2000	Chronische Schmerzen
32	M	65	09/2011	Morphin	Tricumed 2000	Chronische Schmerzen
33	M	47	1.Pumpe 10/2011	Morphin	1.Pumpe Tricumed 2000	Chronische Schmerzen
			2.Pumpe 10/2012		2.Pumpe Tricumed 2000	
34	W	72	1.Pumpe 10/2011	Morphin	1.Pumpe Tricumed 2000	Chronische Schmerzen
35	W	63	11/2011	Morphin	Tricumed 2000	Chronische Schmerzen
36	M	51	12/2011	Baclofen	SynchroMed II	Spastische Spinalparalyse
37	W	58	1.Pumpe 06/2005	Baclofen	1.Pumpe SynchroMed II	Spastische Spinalparalyse
			2.Pumpe 04/2012		2.Pumpe SynchroMed II	
38	M	59	1.Pumpe 04/2003	Baclofen	1.Pumpe Isomed Medtronic	Paraspastik
			2.Pumpe 04/2012		2.Pumpe Tricumed 2000	
39	W	47	05/2012	Baclofen	SynchroMed II	Tetraspastik
40	M	21	07/2012	Baclofen	SynchroMed II	Tetraspastik
41	M	46	07/2012	Morphin	SynchroMed II	Chronische Schmerzen
42	M	55	07/2012	Baclofen	SynchroMed II	Hereditäre Spastik
43	W	53	07/2012	Baclofen	SynchroMed II	Tetraspastik

44	M	8	08/2012	Baclofen	SynchroMed II	Tetraspastik
45	M	53	09/2012	Baclofen	SynchroMed II	Paraspastik

Tabelle 5: Patientendaten

21. Medikation

Die Pumpen bei den ausgewerteten Patienten wurden entsprechend der jeweiligen Indikation entweder mit Baclofen (Medikament gegen Spastik und Dystonien) oder Morphin (Medikament gegen Schmerzen) gefüllt. Die genaue Einteilung zeigt das folgende Diagramm. Demnach ist klarzustellen, dass die meisten Patienten Pumpen mit Baclofen (27 Patienten, entspricht 60%) und 18 Patienten mit Pumpen (entspricht 40%) mit Morphin befüllt wurden.

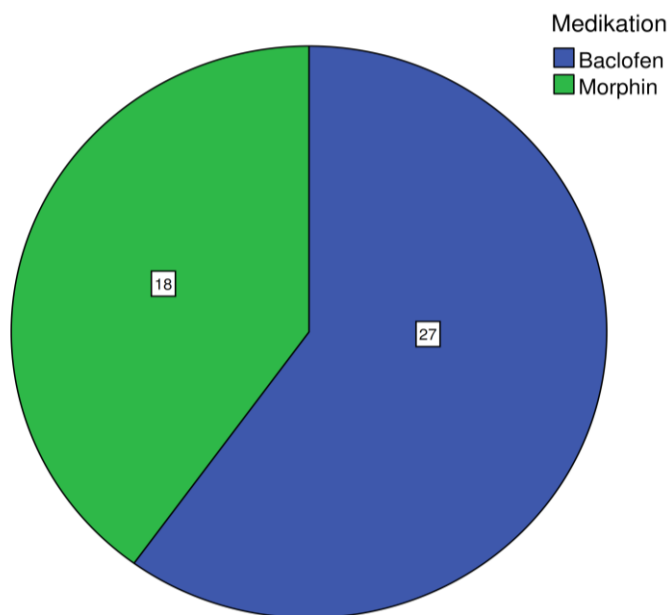


Abb. 24: Anzahl der Patienten mit einer intrathekalen Pumpe mit Baclofen oder Morphin

22. Komplikationen

Das Hauptthema unserer Arbeit bezieht sich auf die Komplikationen, die im Rahmen der intrathekalen Pumpentherapie auftreten können. Die folgende Tabelle 6 und im Anschluss das Diagramm (Abb. 25) zeigen die Anzahl der Patienten, die eine oder mehrere Komplikationen entwickelten.

Fall-Nr. ²	Geschl.	Alter ³	Zeitpunkt der Implantation	Katheter-assoziiert	Pumpen-assoziiert	Dosis-assoziiert/ Infektionen
1	W	63	1.Pumpe 12/1996		Malfunktion der Pumpe 06/2005	
			2.Pumpe 06/2005	Diskonnektion des proximalen Katheters am Pumpenansatz 10/2005		Morphinintoxikation bei Fehlpunktion bei Auffüllung der Morphinpumpe 08/2006
	Diskonnektion des proximalen Katheters am Pumpenansatz 11/2005					
4	W	37	1.Pumpe 02/2003		Malfunktion der Pumpe 04/2007	
			2.Pumpe 04/2007			
7	M	41	1.Pumpe 01/2008	Dislokation 08/2008		
				Katheterabriss 01/2009		
				Katheterabriss 02/2010		
			2.Pumpe 02/2010		Fehllage der Pumpe 07/2010	
8	W	47	1.Pumpe 02/2008			Infektion der Pumpentasche nach Befüllung der Pumpe 02/2011
			2.Pumpe 02/2011			
12	M	63	10/2008	Katheterriss 03/2009		Infektion der Haut und der Pumpentasche 05/2009
13	M	69	12/2008	Dysfunktion des Pumpenkatheters 03/2009		
				Diskonnektion des Pumpenkatheters 06/2009		
16	M	42	1.Pumpe 03/1997	Katheterriss 01/2009	Malfunktion der Pumpe 03/2009	

² Die Fallnummer in Tabelle 2 sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

³ Das Alter wurde zum 31. 12. 2012 errechnet.

			2.Pumpe 03/2009			
20	M	36	1.Pumpe 1992		Malfunktion der Infusaid-Pumpe 10/2009	
			2.Pumpe 10/2009		Malfunktion der SynchroMed II-Pumpe 03/2012	
			3.Pumpe 03/2012		Malfunktion der Tricumed-Pumpe 08/2012	
			4.Pumpe 08/2012	Diskonnektion des Pumpenkatheters 10/2012		
25	W	51	04/2011	Liquorleckage bei einem Katheterriss 08/2011		
				Liquorfistel bei einer Diskonnektion des Spinalkatheters 09/2011		
				Liquorleckage bei einem Katheterriss 12/2011		
26	M	74	1.Pumpe 09/2005		Malfunktion der Pumpe 04/2011	
			2.Pumpe 04/2011			
27	M	44	1.Pumpe 05/2011	Dislokation des intrathekalen Katheters 06/2011		Infektion des Katheters und der Pumpe 06/2011
			2.Pumpe 01/2012			
33	M	47	1.Pumpe 10/2011		Malfunktion der Pumpe 10/2012	
			2.Pumpe 10/2012			
34	W	72	1.Pumpe 10/2011	Katheterdiskonnektion 01/2012	Fehllage der Pumpe 01/2012	

Tabelle 6: Patienten mit Komplikationen

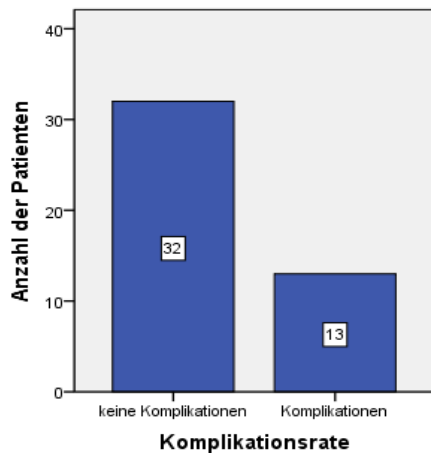


Abb. 25: Komplikationsrate

Wie es im Diagramm (Abb. 25) zu sehen ist, entwickelten insgesamt 13 Patienten von unseren 45 beobachteten Patienten eine oder mehrere Komplikationen, was einer Prozentanzahl von 28,89% entspricht.

22.1 Einteilung der Komplikationen

Bei unseren 45 ausgewerteten Patienten entwickelten 13 Patienten eine oder mehrere Komplikationen. Die Gesamtzahl der beobachteten Komplikationen bei diesen 13 Patienten betrug jedoch insgesamt 29. Daraus lässt sich folgern, dass manche Patienten mehrere Komplikationen in verschiedenen Zeitabständen und nach bestimmten Revisionen entwickelten. Somit steigt letztendlich auch die berechnete Komplikationsrate.

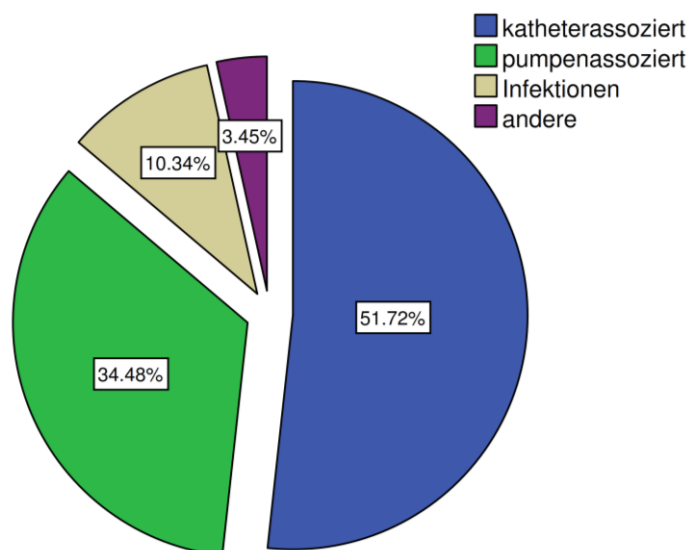


Abb. 26: Einteilung der Komplikationen

Das oben abgebildete Diagramm (Abb. 26) zeigt, dass die Mehrzahl der Komplikationen (51,72%), die sich bei unseren Patienten entwickelten, katheterassoziiert war.

An der zweiten Stelle kamen mit einem Anteil von 34,48% die Pumpenassoziierten Komplikationen. Die Infektionsrate lag bei etwa 10,34% der beobachteten Komplikationen.

22.1.1 Katheterassoziierte Komplikationen

Bei katheterassoziierten Komplikationen sahen wir folgende bei unseren Patienten: Diskonnektion des Katheters, Dislokation des Katheters, Katheterriss und Dysfunktion des Katheters. Interessanterweise waren Diskonnektionen und Katheterrisse am häufigsten zu beobachten. Die Diskonnektion war eher bei Patienten mit einer gasbetriebenen Pumpe zu sehen, der Katheterriss im Gegensatz dazu eher bei Patienten mit einer elektrischen intrathekalen Pumpe. Ein signifikanter Unterschied zwischen Morphin- und Baclofen-Medikation war bei dieser Gruppe von Komplikationen nicht festzustellen, jedoch waren diese Komplikationen bei unseren Patienten häufiger bei Baclofen-Medikation.

Katheterassoziierte Komplikationen								
Komplikation	Anzahl	Anzahl der Patienten	Pat.-Nr.	Pumpe	Pumpentyp	Medikation	Bemerkung	Indikation
Diskonnektion	6	5	1	Medtronic Isomed®	GB	Morphin		chronische Schmerzen
				Medtronic Isomed®	GB			
			13	Medtronic Isomed®	GB	Baclofen		Tetraspastik
			20	Tricumed 2000	GB	Baclofen		Paraspastik
			25	Medstream® Codman	E	Morphin	→ Liquorfistel	chronische Schmerzen
			34	Tricumed 2000	GB	Morphin		chronische Schmerzen
Dislokation	2	2	7	Medtronic Synchronomed®	E	Baclofen		Paraspastik
			27	Tricumed 2000	GB	Morphin		chronische Schmerzen
Katheter(ab)riss	6	4	7	Medtronic Synchronomed®	E	Baclofen		Paraspastik
			7	Medtronic Synchronomed®	E	Baclofen		Paraspastik
			12	Medtronic Synchronomed®	E	Baclofen		Paraspastik
			16	Infusaid® Fa. Bitzer	GB	Baclofen		Tetraspastik
			25	Medstream® Codman	E	Morphin	→ Liquorleckage (1)	chronische Schmerzen
			25	Medstream® Codman	E	Morphin	→ Liquorleckage (2)	chronische Schmerzen
Dysfunktion	1	1	13	Medtronic Isomed®	GB	Baclofen		Tetraspastik

Gesamtanzahl der katheterassoziierten Komplikationen:	15
Gesamtanzahl der Patienten mit katheterassoziierten Komplikationen:	12
Gesamtanzahl der Pumpen mit katheterassoziierten Komplikationen:	9
Gesamtanzahl der GB-Pumpen mit katheterassoziierten Komplikationen:	6
Anzahl der katheterassoziierten Komplikationen bei den 6 GB-Pumpen:	8
Gesamtanzahl der E-Pumpen mit katheterassoziierten Komplikationen:	3
Anzahl der katheterassoziierten Komplikationen bei den 3 E-Pumpen:	7
Gesamtanzahl der Morphin-Pumpen mit katheterassoziierten Komplikationen:	4
Anzahl der katheterassoziierten Komplikationen bei den 4 Morphin-Pumpen:	7
Gesamtanzahl der Baclofen-Pumpen mit katheterassoziierten Komplikationen:	5
Anzahl der katheterassoziierten Komplikationen bei den 5 Baclofen-Pumpen:	8

Tabelle 7: Katheterassoziierte Komplikationen

22.1.2 Pumpenassoziierte Komplikationen

Unter pumpenassoziierten Komplikationen verstehen wir in unserer Arbeit zwei Komplikationen, die auch tatsächlich bei unseren Patienten vorkamen, nämlich die Malfunktion und die Fehllage der intrathekalen Pumpe. Zu einer Malfunktion kam es dabei wesentlich häufiger als zu einer Fehllage der intrathekalen Pumpe. Die pumpenassoziierten Komplikationen waren häufiger bei einer Baclofen-Medikation zu beobachten, aber von einem klaren, deutlichen Unterschied kann man in diesem Falle ebenso nicht sprechen.

Pumpenassoziierte Komplikationen							
Komplikation	Anzahl	Anzahl der Patienten	Pat.-Nr.	Pumpe	Pumpentyp	Medikation	Indikation
Malfunktion der Pumpe	8	6	1	"Morphinpumpe"	GB	Morphin	chronische Schmerzen
			4	Archimed-Typ®	GB	Baclofen	Tetraspastik
			16	Infusaid® Fa. Bitzer	GB	Baclofen	Tetraspastik
			20	Infusaid® Fa. Bitzer	GB	Baclofen	Paraspastik
			20	Medtronic Synchromed®	E	Baclofen	
			20	Tricumed 2000	GB	Baclofen	
			26	Medtronic Synchromed®	E	Morphin	chronische Schmerzen
			33	Tricumed 2000	GB	Morphin	chronische Schmerzen
Fehllage der Pumpe	2	2	7	Medstream® Codman	E	Baclofen	Paraspastik
			34	Tricumed 2000	GB	Morphin	chronische Schmerzen

Gesamtanzahl der pumpenassoziierten Komplikationen:	10
Gesamtanzahl der Patienten mit pumpenassoziierten Komplikationen:	8
Gesamtanzahl der Pumpen mit pumpenassoziierten Komplikationen:	10
Gesamtanzahl der E-Pumpen mit pumpenassoziierten Komplikationen:	3
Anzahl der pumpenassoziierten Komplikationen bei den 3 E-Pumpen:	3
Gesamtanzahl der GB-Pumpen mit pumpenassoziierten Komplikationen:	7

Anzahl der pumpenassoziierten Komplikationen bei den 7 GB-Pumpen:	7
Gesamtanzahl der Morphin-Pumpen mit pumpenassoziierten Komplikationen:	4
Anzahl der pumpenassoziierten Komplikationen bei den 4 Morphin-Pumpen:	4
Gesamtanzahl der Baclofen-Pumpen mit pumpenassoziierten Komplikationen:	6
Anzahl der pumpenassoziierten Komplikationen bei den 6 Baclofen-Pumpen:	6

Tabelle 8: Pumpenassoziierte Komplikationen

22.1.3 Dosisassoziierte Komplikationen bzw. Infektionen

Bei der Gruppe von dosisassoziierten Komplikationen bzw. Infektionen konnten wir nur sporadisch eine Morphinintoxikation bei Fehlpunktion bei Auffüllung der Pumpe und einige Infektionen feststellen. Die Komplikationen traten eher bei gasbetriebenen Pumpen auf. Ebenso waren sie häufiger bei einer Morphin-Medikation zu beobachten. Diese Komplikationsgruppe wurde insgesamt am seltensten aus allen Komplikationsgruppen beobachtet.

Dosisassoziierte Komplikationen/Infektionen								
Komplikation	Anzahl	Anzahl der Pat.	Pat.-Nr.	Pumpe	Pumpentyp	Medikation	Bemerkung	Indikation
Morphinintoxikation bei Fehlpunktion bei Auffüllung der Pumpe	1	1	1	Medtronic Isomed®	GB	Morphin		chronische Schmerzen
Infektion der Pumpe/-ntasche und/oder der Haut und/oder des Katheters	3	3	8	Medtronic Isomed®	GB	Morphin	Infektion der Pumpentasche nach Befüllung der Pumpe	chronische Schmerzen
			12	Medtronic Synchromed®	E	Baclofen	Infektion der Pumpentasche und der Haut	Paraspastik
			27	Tricumed 2000	GB	Morphin	Infektion der Pumpe und des Katheters	chronische Schmerzen

Gesamtanzahl der dosisassoziierten Komplikationen/Infektionen:	4
Gesamtanzahl der Patienten mit dosisassoziierten Komplikationen/Infektionen:	4
Gesamtanzahl der Pumpen mit dosisassoziierten Komplikationen/Infektionen:	4
Gesamtanzahl der E-Pumpen mit dosisassoziierten Komplikationen/Infektionen:	1
Anzahl der dosisassoziierten Komplikationen/Infektionen bei der 1 E-Pumpen:	1
Gesamtanzahl der GB-Pumpen mit dosisassoziierten Komplikationen/Infektionen:	3
Anzahl der dosisassoziierten Komplikationen/Infektionen bei den 3 GB-Pumpen:	3
Gesamtanzahl der Morphin-Pumpen mit dosisassoziierten Komplikationen/Infektionen:	3
Anzahl der dosisassoziierten Komplikationen/Infektionen bei den 3 Morphin-Pumpen:	3
Gesamtanzahl der Baclofen-Pumpen mit dosisassoziierten Komplikationen/Infektionen:	1
Anzahl der dosisassoziierten Komplikationen/Infektionen bei der 1 Baclofen-Pumpen:	1

Tabelle 9: Dosisassoziierte Komplikationen/Infektionen

22.2 Komplikationen bei Patienten mit gasbetriebenen vs. elektrischen Pumpen

Folgenden Tabellen sind die Komplikationen zu entnehmen, die sich bei Patienten mit gasbetriebenen oder mit elektrischen intrathekalen Pumpen entwickelten, und die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen.

Anhand der Tabelle 10 ist klarzustellen, dass sich bei gasbetriebenen Pumpen keine Unterschiede zwischen Baclofen- und Morphin-Pumpen ergaben, jedoch wesentlich weniger dosisassoziierte Komplikationen bzw. Infektionen auftraten. Wir beobachteten insgesamt 17 Komplikationen bei 12 gasbetriebenen intrathekalen Pumpen. Bei 12 von insgesamt 24 implantierten gasbetriebenen intrathekalen Pumpen liegt die Komplikationsrate der gasbetriebenen Pumpen bei 50%.

Komplikationen bei Patienten mit gasbetriebenen Pumpen					
Pumpentyp	Komplikation	Medikation	Pat.-Nr.	Komplikationsgruppe	Indikation
Tricumed	Diskonnektion des Pumpenkatheters	Baclofen	20	katheterassoziiert	Paraspastik
	Malfunktion der Pumpe	Baclofen	20	pumpenassoziiert	Paraspastik
	Dislokation des intrathekalen Katheters	Morphin	27	katheterassoziiert	chronische Schmerzen
	Infektion des Katheters und der Pumpe	Morphin	27	dosisassoziiert/Infektionen	chronische Schmerzen
	Malfunktion der Pumpe	Morphin	33	pumpenassoziiert	chronische Schmerzen
	Diskonnektion des Pumpenkatheters	Morphin	34	katheterassoziiert	chronische Schmerzen
	Fehllage der Pumpe	Morphin	34	pumpenassoziiert	chronische Schmerzen
Medtronic Isomed®	Diskonnektion Katheters	Morphin	1	katheterassoziiert	chronische Schmerzen
	Malfunktion der Pumpe	Morphin	1	pumpenassoziiert	chronische Schmerzen
	Morphinintoxikation bei Fehlpunktion bei Auffüllung	Morphin	1	dosisassoziiert/Infektionen	chronische Schmerzen
	Infektion der Pumpentasche nach Befüllung	Morphin	8	dosisassoziiert/Infektionen	chronische Schmerzen
	Dysfunktion des Pumpenkatheters	Baclofen	13	katheterassoziiert	Tetraspastik
	Diskonnektion des Pumpenkatheters	Baclofen	13	katheterassoziiert	Tetraspastik
Infusaid® Fa. Bitzer	Katheterriss	Baclofen	16	katheterassoziiert	Tetraspastik
	Malfunktion der Pumpe	Baclofen	16	pumpenassoziiert	Tetraspastik
	Malfunktion der Pumpe	Baclofen	20	pumpenassoziiert	Paraspastik
Archimed-Typ®	Malfunktion der Pumpe	Baclofen	4	pumpenassoziiert	Tetraspastik
gasbetriebene "Morphinpumpe"	Malfunktion der Pumpe	Morphin	1	pumpenassoziiert	chronische Schmerzen

Gesamtanzahl der Patienten:	9
Gesamtanzahl der gasbetriebenen Pumpen mit Komplikationen:	12
Gesamtanzahl der Komplikationen:	17
Gesamtanzahl der katheterassoziierten Komplikationen:	7

Gesamtanzahl der pumpenassoziierten Komplikationen:	7
Gesamtanzahl der dosisassoziierten Komplikationen/Infektionen:	3
Gesamtanzahl der gasbetriebenen Baclofen-Pumpen mit Komplikationen:	6
Gesamtanzahl der gasbetriebenen Morphin-Pumpen mit Komplikationen:	6

Tabelle 10: Komplikationen bei Patienten mit gasbetriebenen Pumpen

Anhand der Tabelle 11 ist sichtbar, dass insgesamt 11 Komplikationen bei 6 elektrischen intrathekalen Pumpen bei unseren Patienten auftraten. Dabei waren 4 mit Baclofen und nur 2 mit Morphin befüllt. Am häufigsten traten katheterassoziierte Komplikationen auf. Bei 6 von insgesamt 37 implantierten elektrischen intrathekalen Pumpen lag die Komplikationsrate somit bei 16,22%.

Komplikationen bei Patienten mit elektrischen Pumpen						
Pumpentyp	Komplikation	Bemerkungen	Medikation	Pat.-Nr.	Komplikationsgruppe	Indikation
Medtronic Synchromed® II	Dislokation		Baclofen	7	katheterassoziiert	Paraspastik
	Katheterabriss (1)		Baclofen	7	katheterassoziiert	Paraspastik
	Katheterabriss (2)		Baclofen	7	katheterassoziiert	Paraspastik
	Katheterriss		Baclofen	12	katheterassoziiert	Paraspastik
	Infektion der Haut und Pumpentasche		Baclofen	12	dosisassoziiert/Infektionen	Paraspastik
	Malfunktion der Pumpe		Baclofen	20	pumpenassoziiert	Paraspastik
	Malfunktion der Pumpe		Morphin	26	pumpenassoziiert	chronische Schmerzen
Medstream® Codman	Fehllage der Pumpe		Baclofen	7	pumpenassoziiert	Paraspastik
	Katheterriss (1)	→ Liquorleckage	Morphin	25	katheterassoziiert	chronische Schmerzen
	Diskonnektion des Spinalkatheters	→ Liquorfistel	Morphin	25	katheterassoziiert	chronische Schmerzen
	Katheterriss (2)	→ Liquorleckage	Morphin	25	katheterassoziiert	chronische Schmerzen

Gesamtanzahl der Patienten:	5
Gesamtanzahl der elektrischen Pumpen mit Komplikationen:	6
Gesamtanzahl der Komplikationen:	11
Gesamtanzahl der katheterassoziierten Komplikationen:	7
Gesamtanzahl der pumpenassoziierten Komplikationen:	3
Gesamtanzahl der dosisassoziierten Komplikationen/Infektionen:	1
Gesamtanzahl der elektrischen Baclofen-Pumpen mit Komplikationen:	4
Gesamtanzahl der elektrischen Morphin-Pumpen mit Komplikationen:	2

Tabelle 11: Komplikationen bei Patienten mit elektrischen Pumpen

Zusammenfassend waren die gasbetriebenen Pumpen mit 50% deutlich häufiger mit Komplikationen assoziiert als die elektrischen intrathekalen Pumpen, bei denen die Komplikationen nur in 16,22% auftraten. Die katheterassoziierten Komplikationen sind nach wie vor die am häufigsten

beobachteten Komplikationen, auffallend häufig war jedoch die Gruppe der dosisassoziierten Komplikationen bzw. Infektionen bei den gasbetriebenen Pumpen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den intrathekalen Pumpen mit Morphin- und Baclofen-Medikation war nicht festzustellen.

22.3 Komplikationen bei Patienten mit Baclofen- vs. Morphin-Pumpen

Wie es in den Tabelle 12 und 13 klarzustellen ist, sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Komplikationen bei einer intrathekalen Baclofen- und bei einer Morphin-Pumpe nachweisbar.

Komplikationen bei Patienten mit Baclofen-Pumpe/n				
Pumpentyp	Komplikation	Pat.-Nr.	Komplikationsgruppe	Indikation
Medtronic Synchroned® II (E)	Dislokation	7	katheterassoziiert	Paraspastik
	Katheterabriss (1)	7	katheterassoziiert	Paraspastik
	Katheterabriss (2)	7	katheterassoziiert	Paraspastik
	Katheterriss	12	katheterassoziiert	Paraspastik
	Infektion der Haut und Pumpentasche	12	dosisassoziiert/Infektionen	Paraspastik
	Malfunktion der Pumpe	20	pumpenassoziiert	Paraspastik
Tricumed 2000 (GB)	Diskonnektion des Pumpenkatheters	20	katheterassoziiert	Paraspastik
	Malfunktion der Pumpe	20	pumpenassoziiert	Paraspastik
Medstream® Codman (E)	Fehllage der Pumpe	7	pumpenassoziiert	Paraspastik
Medtronic Isomed® (GB)	Dysfunktion des Pumpenkatheters	13	katheterassoziiert	Tetraspastik
	Diskonnektion des Pumpenkatheters	13	katheterassoziiert	Tetraspastik
Archimed-Typ® (GB)	Malfunktion der Pumpe	4	pumpenassoziiert	Tetraspastik
Infusaid® Fa. Bitzer (GB)	Katheterriss	16	katheterassoziiert	Tetraspastik
	Malfunktion der Pumpe	16	pumpenassoziiert	Tetraspastik
	Malfunktion der Pumpe	20	pumpenassoziiert	Paraspastik

Gesamtanzahl der Patienten:	7
Gesamtanzahl der Baclofen-Pumpen mit Komplikationen:	10
Gesamtanzahl der Komplikationen:	15
Gesamtanzahl der katheterassoziierten Komplikationen:	8
Gesamtanzahl der pumpenassoziierten Komplikationen:	6
Gesamtanzahl der dosisassoziierten Komplikationen/Infektionen:	1
Gesamtanzahl der E-Baclofen-Pumpen mit Komplikationen:	4
Gesamtanzahl der GB-Baclofen-Pumpen mit Komplikationen:	6

Tabelle 12: Komplikationen bei Patienten mit Baclofen-Pumpe/n

Komplikationen bei Patienten mit Morphin-Pumpe/n					
Pumpentyp	Komplikation	Bemerkungen	Pat.-Nr.	Komplikationsgruppe	Indikation
Medtronic Synchroned® II (E)	Malfunktion der Pumpe		26	pumpenassoziiert	chronische Schmerzen
Tricumed 2000 (GB)	Dislokation des intrathekalen Katheters		27	katheterassoziiert	chronische Schmerzen
	Infektion des Katheters und der Pumpe		27	dosisassoziiert/Infektionen	chronische Schmerzen
	Malfunktion der Pumpe		33	pumpenassoziiert	chronische Schmerzen
	Diskonnektion des Katheters		34	katheterassoziiert	chronische Schmerzen
	Fehllage der Pumpe		34	pumpenassoziiert	chronische Schmerzen
	Medstream® Codman (E)	Katheterriss (1)	→ Liquorleckage	25	katheterassoziiert
	Diskonnektion des Spinalkatheters	→ Liquorfistel	25	katheterassoziiert	chronische Schmerzen
	Katheterriss (2)	→ Liquorleckage	25	katheterassoziiert	chronische Schmerzen
	Diskonnektion des Katheters (1)		1	katheterassoziiert	chronische Schmerzen
	Diskonnektion des Katheters (2)		1	katheterassoziiert	chronische Schmerzen
	Morphinintoxikation bei Fehlpunktion bei Auffüllung		1	dosisassoziiert/Infektionen	chronische Schmerzen
	Infektion der Pumpentasche nach Befüllung		8	dosisassoziiert/Infektionen	chronische Schmerzen
"Morphinpumpe" (GB)	Malfunktion der Pumpe		1	pumpenassoziiert	chronische Schmerzen

Gesamtanzahl der Patienten:	7
Gesamtanzahl der Morphin-Pumpen mit Komplikationen:	8
Gesamtanzahl der Komplikationen:	14
Gesamtanzahl der katheterassoziierten Komplikationen:	7
Gesamtanzahl der pumpenassoziierten Komplikationen:	4
Gesamtanzahl der dosisassoziierten Komplikationen/Infektionen:	3
Gesamtanzahl der E-Morphin-Pumpen mit Komplikationen:	2
Gesamtanzahl der GB-Morphin-Pumpen mit Komplikationen:	6

Tabelle 13: Komplikationen bei Patienten mit Morphin-Pumpe/n

23. Patienten mit Pumpenaustausch bzw. Explantation des kompletten Systems

Bei einer Vielzahl der Patienten, die eine oder mehrere Komplikationen entwickelten, musste mehrmals operativ revidiert bzw. das System explantiert werden. Das folgende Diagramm (Abb. 27) zeigt die Anzahl der Patienten, bei denen aufgrund mehrerer Komplikationen das System ausgetauscht bzw. explantiert werden musste, z.B. bei einer Malfunktion der Pumpe, Infektion der Pumpe oder bei Z.n. multiplen Revisionen an den Kathetern.

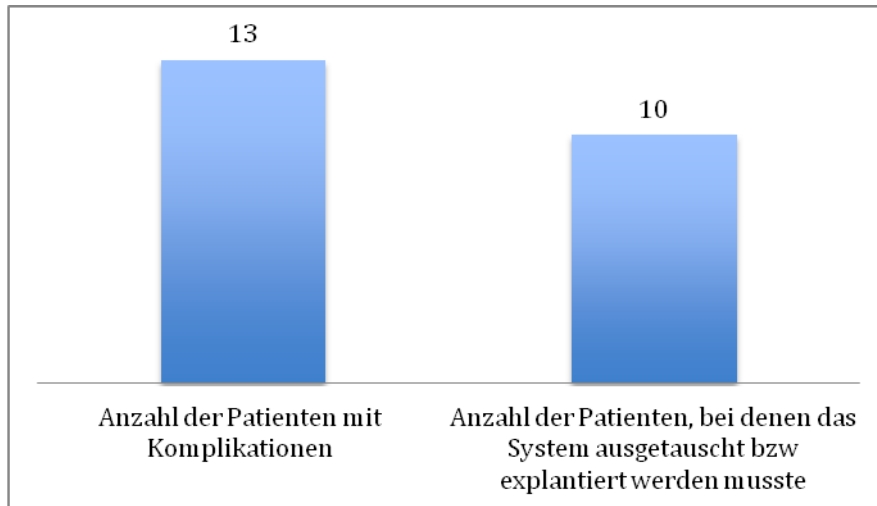


Abb. 27: Anzahl der Patienten mit Revisionen (Pumpenaustausch und Systemexplantation aufgrund von Komplikationen)

23.1 Grund für Systemexplantation oder Pumpenaustausch

Bei einem Teil der Komplikationen (bei 3 von 13 Patienten [23,08%]) konnte das Problem unter Belassen des Systems bzw. der Pumpe behoben werden (wie z.B. Austausch des Katheters bei einem Katheterabriss). Bei anderen Komplikationen (bei 10 von 13 Patienten [76,92%]), wie im folgenden Diagramm (Abb. 28) beschrieben, ergab sich als die einzige Lösung eine Explantation des Systems oder ein Pumpenaustausch. Es ist wichtig zu erwähnen, dass eine große Zahl der Patienten eine Kombination aus mehreren Komplikationen hatte, wie z.B. eine Infektion der Pumpe nach einem Katheterabriss oder eine Malfunktion der Pumpe nach mehreren Katheterrevisionen. Zu genaueren Angaben siehe Tabelle 6. Im Allgemeinen ergaben sich 4 Gründe zum Pumpenaustausch bzw. zu einer Systemexplantation: eine Malfunktion der Pumpe, Infektionen, mehrfache Katheterabrissse und ein Austausch oder eine Explantation auf Wunsch des Patienten.

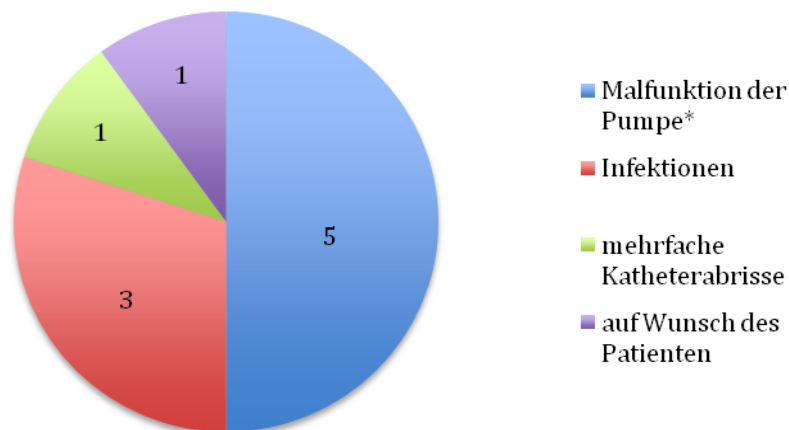


Abb. 28: Gründe zum Pumpenaustausch bzw. Systemexplantation

*Cave: Bei manchen Patienten wurde die Pumpe mehrmals aufgrund einer Malfunktion ausgetauscht.

24. Gleichzeitige intrathekale Pumpentherapie und Spinal-Cord-Stimulation

Bei chronischen, schwer zu behandelnden, hartnäckigen Schmerzen und vor allem bei einem Symptomatikbild aus mehreren Schmerzkomponenten, wie z.B. neuropathische Schmerzen und gleichzeitige Rückenschmerzen bei Postnukleotomie-Syndrom, sind die Patienten schmerzgeplagt und ihre Symptomatik ist meistens schwer in den Griff zu bekommen bzw. zu kontrollieren. Bei solchen Patienten wäre die Lösung nach erfolgloser oraler Medikation und Physiotherapie eine intrathekale Morphintherapie und gleichzeitige neuromodulative Rückenmarkstimulation. Bei unseren ausgewerteten Patienten gibt es insgesamt 6 Patienten, die eine gleichzeitige intrathekale Morphintherapie und Rückenmark-Stimulation erhielten. Die folgende Tabelle 14 zeigt, ob und in welchem Umfang die Patienten in Bezug auf ihre Schmerzsymptomatik von dem entsprechenden Verfahren (alleinige Pumpe, alleinige Rückenmarkstimulation oder beide) profitierten. Man sieht anhand der Tabelle 14, dass die Patienten mehrere Schmerzkomponenten haben, vor allem neuropathische Schmerzen und chronische Rückenschmerzen. Außerdem merkt man bei allen Patienten, dass zuerst nach einer nicht ausreichenden Schmerzkontrolle unter oralen Morphinen die SCS und im weiteren Verlauf je nach Beschwerdebild die intrathekale Schmerzpumpe zum Einsatz kam. Das folgende Diagramm (Abb. 29) zeigt, dass zwar 4 von insgesamt 6 Patienten eine partielle Schmerzlinderung nach

einer Rückenmark-Stimulation erreichten, aber nicht vollständig schmerzfrei waren.

Einfluss der SCS auf die Schmerzsymptomatik

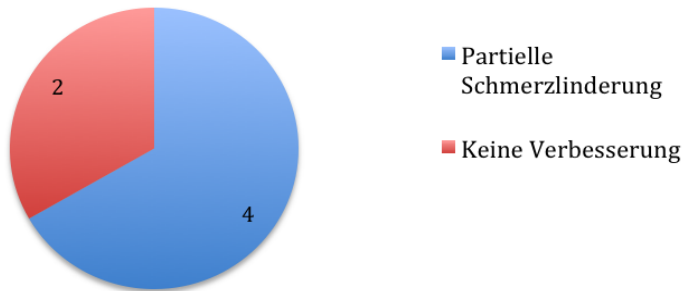


Abb. 29: Einfluss der SCS auf die Schmerzsymptomatik bei insgesamt 6 Patienten

Fallnr.	Geschlecht	Alter	Indikation	Zeitpunkt der SCS-Implantation	Auswirkung auf die Schmerzsymptomatik	Grund zur Pumpenimplantation	Zeitpunkt der Pumpenimplantation	Auswirkung auf die Schmerzsymptomatik	Fazit
23	M	57	neuropathischer Schmerz L5, Postnukleotomie-Syndrom	11/2010	keine nennbare Schmerzlinderung	Persistenz der Schmerzen	12/2010	bessere Kontrolle der Schmerzen	Explantation des SCS-Systems, alleinige Morphinpumpe
24	M	36	Chronische Schmerzen bei Postnukleotomie-Syndrom	06/2010	suffiziente Schmerzreduktion um 30%	deutliche Schmerzverstärkung trotz oraler Analgetika	04/2011	Pumpe bringt keine Änderung der Schmerzsymptomatik	Explantation der Schmerzpumpe, alleinige SCS
25	W	51	Chronische Schmerzen bei Postnukleotomie-Syndrom, chronische Lumboischialgien	12/2010	keine ausreichende Schmerzreduktion	Explantation des SCS-Systems nach multiplen Komplikationen und keine ausreichende Kontrolle der Schmerzen	04/2011	darunter gute Kontrolle der Schmerzsymptomatik	Explantation des SCS-Systems, alleinige Morphinpumpe
31	M	40	chronisches neuropathisches Schmerzsyndrom im linken Bein, chronische Rückenschmerzen	12/2010	Schmerzreduktion um 70-80%, v.a. Verbesserung des neuropathischen Schmerzes	starke belastungsabhängige Rückenschmerzen, darunter starke Einschränkung der Lebensqualität	09/2011	deutliche Reduktion der Rückenschmerzen	deutliche Besserung der Schmerzsymptomatik unter dem Einsatz beider Systeme, SCS: v.a. Verbesserung des neuropathischen Schmerzes, intrathekale Morphinpumpe: Verbesserung der chronischen Rückenschmerzen

33	M	47	chronisches neuropathisches Schmerzsyndrom im linken Sprunggelenk	05/2011	deutliche Besserung der Schmerzsymptomatik, Schmerzreduktion von VAS 9 auf 3	bei Reduktion der oralen Morphineinnahme, erneute Zunahme der Schmerzen	10/2011	gute Kontrolle der Schmerzen	Besserung der Schmerzsymptomatik unter dem Einsatz beider Systeme, SCS und intrathekale Morphinpumpe
34	W	72	ausgeprägtes Postnukleotomie-Syndrom und chronische Radikulopathien	05/2010	leichte Reduktion der Schmerzsymptomatik, drastische Reduktion der oralen Schmerzmedikation	kein Erreichen einer eindeutigen Reduktion der Schmerzintensität, sowie unzureichende Schmerzkontrolle	10/2011	gute Kontrolle der Schmerzen	Besserung der Schmerzsymptomatik unter dem Einsatz beider Systeme, SCS und intrathekale Morphinpumpe

Tabelle 14: Patienten mit gleichzeitiger SCS und Schmerzpumpe

Das unten stehende Diagramm (Abb. 30) beschreibt die Anzahl der Patienten, die aus den beiden Systemen (Pumpe und SCS) profitierten (insgesamt 3 Patienten). Zwei Patienten profitierten von der SCS nicht und deswegen musste das System explantiert werden, d.h. sie erreichten eine gute Schmerzkontrolle unter alleiniger intrathekaler Schmerzpumpe. Bei einem Patienten musste die Pumpe auf Wunsch des Patienten bei nicht ausreichender bzw. erfolgloser Schmerzreduktion explantiert werden; die Schmerzen waren bei diesem Patienten nur durch die alleinige SCS zu beeinflussen.

Einfluss der SCS und Schmerzpumpe auf die Schmerzsymptomatik

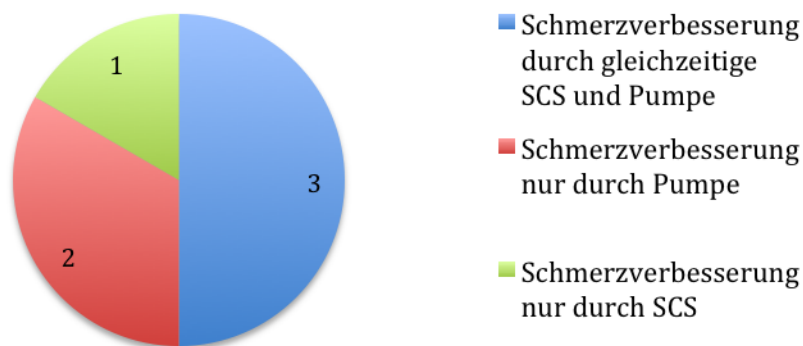


Abb. 30: Einfluss der SCS und Schmerzpumpe auf die Schmerzsymptomatik

25. Dosisverläufe

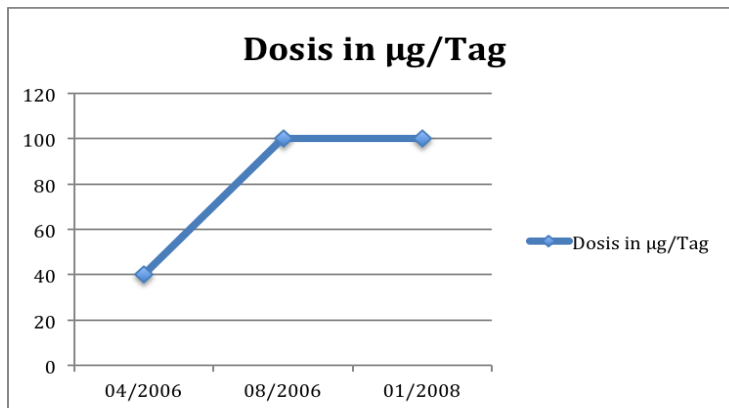
Ein wichtiges Thema ist die Dosisänderung bei den Patienten. Anhand der Nachfüllungstermine und der Dokumentation des zuständigen Arztes konnte man die Schwankungen in den Dosierungen bearbeiten. Die folgenden Diagramme zeigen die Dosisverläufe bei den ausgewerteten Patienten. Dabei unterscheidet man zwei Gruppen: Patienten mit intrathekaler Baclofen-Pumpe und Patienten mit intrathekaler Morphin-Pumpe. Je nach Medikamentenkonzentration, Flussrate der Pumpe, Medikation (Baclofen oder Morphin) und Symptomatik der Patienten wurden die Pumpen in bestimmten Zeitabständen befüllt.

25.1 Patienten mit intrathekaler Baclofen-Pumpe

Im Folgenden wird nur ein Beispiel eines Dosisverlaufs eines Patienten mit intrathekaler Baclofen-Pumpe dargestellt. Die restlichen Dosisverläufe sind im Anhang dieser Arbeit beigefügt.

25.1.1 Beispiel: Fallnummer 2

- Geschlecht: weiblich
- Alter: 29 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 04/2006
- Art der Pumpe: Synchromed II
- Indikation: generalisierte Dystonie



Anfangsdosis (in µg/Tag)	40
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	100
Differenz	60
Relativer Anstieg	150%

- seit 01/2008 Pumpenbefüllung mit NaCl 0,9% auf Wunsch der Patientin

25.1.2 Auswertung der Patientendaten aus den Dosisverläufen

Bei den Patienten mit intrathekaler Baclofen-Pumpe (insgesamt 27 Patienten) war uns möglich, die Dosisverläufe und die entsprechenden Diagramme von 26 Patienten darzustellen. Aus den Diagrammen lassen sich folgende Fakten ableiten:

Allgemein kann man die Patienten bzw. deren Dosisverläufe weiter in drei

verschiedene Gruppen unterteilen:

- 1. Gruppe: Patienten, deren Dosis deutliche Steigerung aufweist;
- 2. Gruppe: Patienten, deren Dosis deutliche Senkung aufweist;
- 3. Gruppe: Patienten mit Schwankungen im Dosisverlauf.

1. Gruppe: Patienten, deren Dosis deutliche Steigerung aufweist

Zu dieser Gruppe haben wir 15 von 26 Dosisverläufen zugeordnet, dies entspricht 57,69%. Der durchschnittliche Dosisanstieg beträgt 74%.

2. Gruppe: Patienten, deren Dosis deutliche Senkung aufweist

Es gibt nur 3 von den 26 Patienten (entspricht 11,54%), bei denen ein deutlicher Dosisabfall nachweisbar ist. Die durchschnittliche Dosisreduktion entspricht etwa 22%.

3. Gruppe: Patienten mit Schwankungen im Dosisverlauf

Starke Dosischwankungen im Sinne eines starken Anstiegs oder Abfalls der Dosis sind meistens auf eine Komplikation im Bereich des Systems zurückzuführen. Dazu gehören beispielsweise Malfunktion der Pumpe, Aggregaterschöpfung, rezidivierende Katheterdysfunktion etc. Eine kontinuierliche Dosissteigerung bis auf sehr hohe Dosierungen bei gleich gebliebener Symptomatik oder sogar manchmal Verschlechterung der Symptomatik weist auf solche Komplikationen hin und benötigt eine Abklärung des Systems.

Zu dieser Gruppe gehören insgesamt 8 von 26 Patienten (30,77%), wobei 3 davon eine aufsteigende Tendenz der Dosierung (mit einer durchschnittlichen Dosissteigerung von 163%) und 5 davon eine absteigende Tendenz der Dosierung (mit einer durchschnittlichen Dosisreduktion von 37%) zeigen.

Nach Auswertung einzelner Subgruppen erscheint nun in folgendem Diagramm (Abb. 31) die allgemeine Dositendenzänderung:

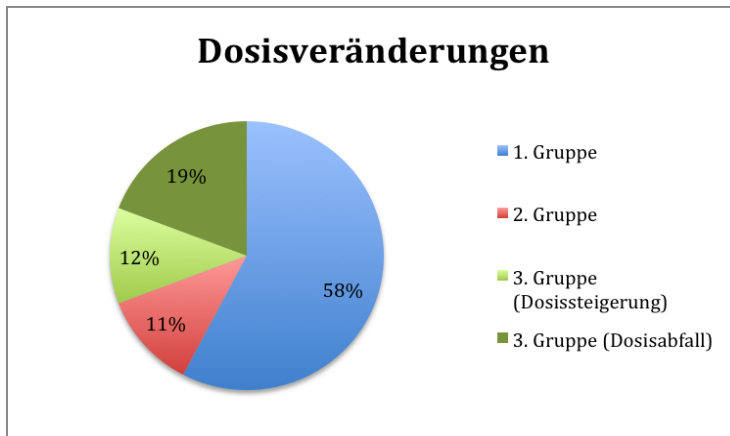


Abb. 31: Dosisveränderungen bei Patienten mit intrathekaler Baclofen-Pumpe (insgesamt 26 Patienten) und deren Unterteilung in 3 Gruppen (s.o.)

Im Allgemeinen kommt es dabei im Endeffekt bei insgesamt 18 Patienten zu einer Dosissteigerung, was etwa 70% der Patienten entspricht, während die Dosierung der restlichen 8 Patienten eine abfallende Tendenz hatte, was etwa 30% ausmacht (Abb. 32).

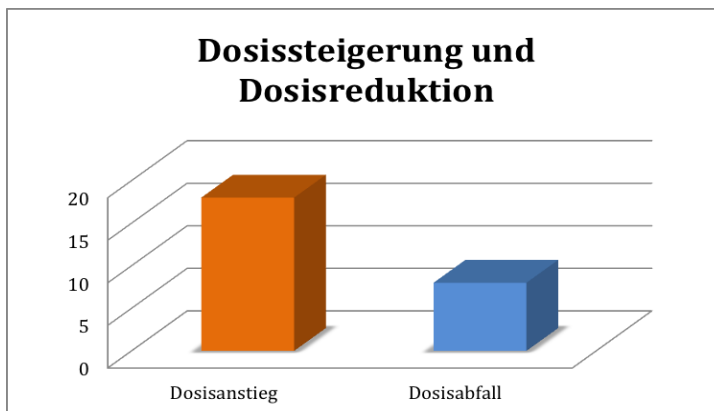


Abb. 32: Allgemeiner Dosisanstieg und Dosisabfall bei insgesamt 26 Patienten mit intrathekaler Baclofen-Pumpe

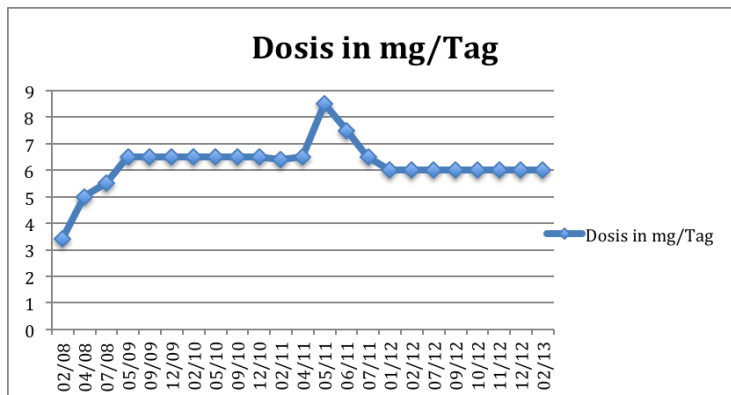
25.2 Patienten mit intrathekalen Morphin-Pumpen

Im Folgenden wird nur ein Beispiel eines Dosisverlaufs eines Patienten mit intrathekaler Morphin-Pumpe dargestellt. Die restlichen Dosisverläufe sind im Anhang dieser Arbeit beigefügt.

25.2.1 Beispiel: Fallnummer 8

- Geschlecht: weiblich
- Alter: 49 Jahre

- Zeitpunkt der Pumpenimplantation:
 - o 1.Pumpe: 02/2008
 - o 2.Pumpe: 02/2011
- Art der Pumpe:
 - o 1. Pumpe: g.b Medtronic Isomed
 - o 2. Pumpe: g.b Tricumed 2000
- Indikation: chronische Schmerzen



Anfangsdosis (in mg/Tag)	3,4
Aktuelle Dosis (in mg/Tag)	6
Differenz	2,6
Relativer Anstieg	76%

- seit 01/2012 gute Schmerzkontrolle mit einer Dosis von 6 mg/Tag

25.2.2 Auswertung der Patientendaten aus den Dosisverläufen

Bei den Patienten mit intrathekaler Morphin-Pumpe (insgesamt 18 Patienten) ist es uns gelungen, die Dosisverläufe und die entsprechenden Diagramme von 16 Patienten darzustellen. Bei den folgenden Patienten wurden keine Diagramme aufgezeichnet:

- Fallnummer 1 und
- Fallnummer 29: Ausschalten der Pumpe ein Monat nach der Implantation aufgrund intradural wachsenden Metastasen bei einem bekannten Mamma-Karzinom.

Nach der Auswertung einzelner Dosisverläufe der Patienten mit intrathekalen Morphin-Pumpen kann beobachtet werden, dass es immer – also in 100% der Fälle – zu einem Dosisanstieg kam. Im Durchschnitt beträgt dieser Anstieg etwa 154%. Es zeigte sich eine langsam kontinuierliche Dosissteigerung, die sich an die Schmerzsymptomatik der Patienten bei den regelmäßigen Nachfüllterminen orientierte. Merkwürdigerweise kam es bei einer Vielzahl der Patienten nach bestimmter Zeit zu einer konstanten Dosis (Dosisplateau), d.h. die Patienten bzw. deren Beschwerdesymptomatik ließ sich gut mit dieser Dosierung kontrollieren.

Diskussion

26. Die intrathekale Pumpentherapie

26.1 Entwicklung der intrathekalen Morphin-Therapie

Im Jahr 1979 wurde der erste Fall berichtet, bei dem eine intrathekale Morphinverabreichung bei einem Menschen eingesetzt wurde. Den eigentlichen Grundstein der intrathekalen Morphintherapie legten 1976 Yaksh und Rudy in ihrer Tierstudie, in der sie eindeutig bewiesen haben, dass das direkt in die Spinalflüssigkeit zugeführte Morphin bei Ratten und Primaten drastisch die Schmerzen reduziert. Es zeigte sich, dass direkt IT gegebenes Morphin eine größere Kontrolle des Wirkstoffspiegels erlaubt. Es konnte eine rasche Reversibilität und eine Reduktion der Nebenwirkungen. Des Weiteren zeigte sich eine gute Schmerzkontrolle bei bestimmten refraktären Schmerzarten. Die verschiedenen Vorteile führten relativ rasch zu einer Weiterentwicklung des intrathekalen Pumpensystems.

Im Allgemeinen gilt die Regel einer vorausgegangenen Ausschöpfung der oralen analgetischen Therapie im Rahmen einer multidisziplinären Betreuung, bevor ein neuromodulatorisches Procedere in Betracht gezogen wird. Unter dieser Situation bietet die intrathekale Morphin-Therapie einige Vorteile, wobei hauptsächlich die gute Reduktion von Schmerzen und systemischen Nebenwirkungen von oralen Opioiden zu erwähnen ist.

Nichtsdestotrotz bleibt der Schmerz eine subjektive und multimodale Wahrnehmung und die psychosozialen Faktoren der Schmerzwahrnehmung dürfen bei der Schmerzbeurteilung nicht vergessen werden.

26.2 Entwicklung der intrathekalen Baclofen-Therapie

Die intrathekale Baclofen-Therapie wird seit Mitte der 80-er Jahre zur Behandlung von Patienten mit bislang therapieresistenter Spastik, aber auch zahlreichen anderen Ursachen von Dystonie und von Patienten mit chronischen

neuropathischen Schmerzen eingesetzt. Diese Therapieform kann sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern zum Einsatz kommen.

Wie für die intrathekale Morphin-Therapie gilt auch bei der intrathekalen Baclofen-Therapie die vorherige Ausschöpfung von einem maximierten oralen Therapiemanagement.

26.3 Komplikationen bei Patienten mit IT-Pumpen mit Baclofen vs. Morphin

Bei der Betrachtung von Komplikationen bei IT-Pumpen, die mit Baclofen und die mit Morphin befüllt wurden, konnten wir keine signifikanten Unterschiede feststellen. Somit sehen wir keinen Nachweis einer Komplikation am Pumpensystem allein durch die ausgewählte Medikation und deren Interaktion mit dem Material des Pumpensystems.

27. Kombinierte ITM- und SCS-Therapie

Seit relativ kurzer Zeit wird Patienten mit FBSS (Postnukleotomie-Syndrom) eine kombinierte Therapie mit Neuromodulation in Form einer Rückenmark-Stimulation und dem implantierbaren intrathekalen Opioid-Pumpen-Katheter-System angeboten. Diese Patienten leiden unter chronischen somatischen und neuropathischen Schmerzen, jedoch auch unter Depressionen, Schlafstörungen, Arbeitslosigkeit, familiären Problemen und Opiatabhängigkeit bzw. Sucht. Bei vielen FBSS-Patienten hilft sogar eine multimodale Therapie nicht, sodass die kombinierte ITM- und SCS-Therapie eine gute weitere Option darstellt. Diese bietet einer Mehrzahl der Patienten eine verbesserte Schmerzkontrolle, eine nennenswerte Reduktion von systemischen Opioid-Nebenwirkungen und eine deutlich bessere Lebensqualität.

In unserem Patientenkollektiv bekamen insgesamt sechs Patienten gleichzeitig eine SCS- und ITM-Therapie. Diese Patienten litten hauptsächlich unter chronischen somatischen (Rücken-)Schmerzen mit einer neuropathischen Komponente. Bei allen sechs Patienten wurde zuerst mit einer oralen Opioid-Medikation begonnen, die jeweils nicht ausreichend war. Danach wurde eine

zusätzliche SCS-Therapie begonnen und bei erneut nicht ausreichender Schmerzreduktion wurde bei diesen Patienten eine intrathekale Morphin-Pumpe implantiert (und die oralen Analgetika abgesetzt). Bei drei von diesen Patienten zeigte sich eine gute Kontrolle der Schmerzen unter gleichzeitiger ITM- und SCS-Therapie, was den Einsatz beider Therapieoptionen unter diesen Umständen befürwortet. Bei zwei Patienten konnte ausschließlich durch die intrathekale Pumpe eine zufriedenstellende Schmerzlinderung erreicht werden, die zu einer SCS-Explantation führte. Dies spricht für einen guten Erfolg der ITM-Therapie. Interessanterweise kam es bei einem dieser zwei Patienten sogar zu einer Linderung der neuropathischen Schmerzen. Der Schmerz ist ein multimodales Leiden und möglicherweise reichte es bei diesem Patienten, nur eine Komponente deutlich zu reduzieren, um dessen Zufriedenstellung zu erreichen. Auf Wunsch eines Patienten wurde das intrathekale Morphin-Pumpensystem explantiert, da er keine ausreichende Schmerzlinderung verspürte. Unter alleiniger SCS-Therapie konnte sein Schmerz jedoch nur um 30% reduziert werden. Zusammenfassend ist bei Patienten mit chronischen somatischen und neuropathischen Schmerzen unserer Meinung nach die kombinierte Therapie einen Versuch wert und kann eine suffiziente Schmerzlinderung erzielen.

Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen einer retrospektiven Studie von 11 Patienten mit schweren FBSS-Verläufen, die eine duale Therapie bekamen, im Sinne von einer intrathekalen Opioiden und SCS.⁷⁴ Die „Mean-Follow-up-Time“ bei dieser Studie betrug 41,7 Monate. Alle 11 Patienten (100%) gaben an, dass die Dual-Modalität-Behandlung ihre Lebensqualität verbesserte und führten ihre Therapie mit intrathekaler Morphin-Pumpe und SCS fort. Bezüglich der Grade der Schmerzreduktion wurden die beiden Therapien untersucht. Sechs Patienten (55%) gaben eine bessere Schmerzreduktion mittels der intrathekalen Opioid-Therapie an, vier Patienten (36%) beschrieben den gleichen Grad der Schmerzreduktion für die intrathekale und die SCS-Therapie und ein Patient (9%) betrachtete die Reduktion seiner Schmerzen unter der SCS-Therapie besser als unter der intrathekalen Therapie. Insgesamt

berichteten neun Patienten (82%), dass die Dual-Modalität-Behandlung ihre Aktivitäten im alltäglichen Leben verbesserte und ihre orale Schmerzmedikation signifikant reduzierte. Letztendlich kann die duale neuroaugmentative Behandlung mit IOP und thorakaler SCS bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit FBSS durchgeführt werden und bietet eine zufriedenstellende Schmerzreduktion.⁷⁴

28. Komplikationen

In unserer Arbeit setzten wir uns als wichtigstes Ziel, die verschiedenen Komplikationen der intrathekalen Pumpensysteme zu identifizieren und zu analysieren. Diese bedeuten sowohl für den Patienten als auch für den behandelnden Arzt viele Unannehmlichkeiten; der therapeutische Effekt kann stark beeinträchtigt sein und sie wirken sich negativ auf die Patientenzufriedenheit und deren Compliance aus. Daher müssen diese Komplikationen identifiziert und schnellstmöglich behandelt werden.

In der Literatur beträgt die Komplikationsrate der intrathekalen Pumpentherapie 20-30%.^{18,41} Im Allgemeinen können die Komplikationen in drei Gruppen unterteilt werden: Infektionen (operationsbedingte Wundinfektionen, Fremdkörper-Infektionen, Meningitiden), Pumpensystem-assoziierte Komplikationen – Pumpen-assoziiert (Fehlfunktion, Undichtigkeit) und Katheter-assoziiert (z.B. Katheterriss) und andere Komplikationen (Medikamenten-assoziiert wie z.B. Fehldosierung oder allergische Reaktionen, Fehlpunktion bei Nachfüllung). Am häufigsten wurden Infektionen, CSF-Leak und Katheter-assoziierte Komplikationen beobachtet und in früheren Studien beschrieben.^{2,80,81}

Die Komplikationsrate innerhalb unseres Patientenkollektivs beträgt 28,89%, wobei diese den 13 von 45 Patienten entspricht, die eine oder mehrere Komplikationen entwickelten. Diese Zahl befindet sich innerhalb der in der Literatur angegebenen Rate an Komplikationen bei intrathekalen Pumpensystemen und ist somit nicht wesentlich überraschend. Es ist jedoch wichtig zu erwähnen, dass bei diesen 13 Patienten (28,89%) jedoch insgesamt

29 Komplikationen auftraten. Diese Zahl an Komplikationen ist beunruhigend und muss ernst genommen werden. Wenn nämlich eine Komplikation bei einem Patienten auftritt, wird sie in der Regel nicht die einzige sein. Die Anzahl der Komplikationen bei unseren 13 Patienten beträgt somit im Durchschnitt 2,2 Komplikationen pro „nicht komplikationsfreiem“ Patient. Bei 76,92% dieser Patienten führten die Komplikationen sogar zu einem kompletten Systemaustausch bzw. zu einer Explantation. Diese hohe Prozentzahl ist möglicherweise auf die geringe Anzahl der beobachteten Patienten (45) zurückzuführen, unterstreicht jedoch die Wichtigkeit der Untersuchung der mit der intrathekalen Morphin- und Baclofen-Therapie assoziierten Komplikationen. Die Wahrscheinlichkeit, eine oder mehrere Komplikationen zu entwickeln, ist nur schwer vorherzusagen, da die Daten unserer Patienten nur in der Zeitspanne vom Jahr 2005 bis 2012 und nicht bis zur Ende der intrathekalen Pumpentherapie ausgewertet wurden, sodass die maximale Komplikationsanzahl nicht ermittelt werden kann. Es ist auch zu beachten, dass eventuell nicht alle Komplikationen erfasst wurden. Die Diversität der Patienten und deren Anfälligkeit, eine Komplikation zu entwickeln, sind ebenso wichtig.

In unserem Patientenkollektiv wurden mit 51,72% am häufigsten katheterassoziierte Komplikationen beobachtet. Diese sind auch in der Literatur als die häufigste Problematik angesehen und die Rate schwankt zwischen 10% und 89%.^{18,41,27} Diese große Schwankung der in der Literatur angegebenen Prozentzahl ist möglicherweise auf die unterschiedliche Anzahl der beobachteten Patienten, der unterschiedlichen Einteilung der Komplikationen in verschiedene Gruppen zurückzuführen und der unterschiedlich langen Zeit, in der die Patienten beobachtet wurden. Es bleibt jedoch dabei, dass die katheterbedingten Komplikationen sehr häufig auftreten und somit ist deren Vorbeugung und Behandlung besonders wichtig und notwendig. Eine mögliche weitere technische Entwicklung der Katheter ist sicher empfehlenswert.

An zweiter Stelle in der Häufigkeit von 34,48% kamen in unserer Arbeit die pumpenassoziierte Komplikationen, gefolgt von Infektionen (10,34%) und

anderen Komplikationen (3,45%). Dies entspricht auch der groben Häufigkeitsverteilung in der Literatur.^{3,10,13,19,21,40,41,80,82}

Folgend werden die verschiedenen Komplikationen detaillierter dargestellt.

28.1 Katheterassoziierte Komplikationen

Unter den katheterassoziierten Komplikationen versteht man eine Diskonnektion des intrathekalen Katheters am Pumpenansatz, eine Dislokation, einen Katheterriss, eine Liquorleckage bei einem Katheterriss, eine Liquorfistel bei einer Diskonnektion des Spinalkatheters und eventuell noch weitere Komplikationen. Die aufgelisteten katheterassoziierten Komplikationen wurden bei unseren 45 Patienten beobachtet.

Wie bereits erwähnt, zählen die katheterassoziierten Komplikationen zu den am häufigsten beobachteten Komplikationen der intrathekalen Pumpen überhaupt. In der Literatur wird die Häufigkeit zwischen 10% und 89% angegeben²⁷, bei unseren Patienten lag die Häufigkeit bei 51,72%. Mit dieser Häufigkeit zählen die katheterassoziierten Komplikationen auch bei unserer Studie zu den am meisten beobachteten Komplikationen und entsprechen auch der (zwar sehr breiten) Spanne der Häufigkeit in der Literatur. Die Prozentzahl 51,72% ist leider sehr hoch und verbesserungsbedürftig. Es ist wichtig zu erwähnen, dass manche Patienten sogar mehrmals eine katheterassoziierte Komplikation entwickelten, sodass es eventuell auch Rückschlüsse geben kann, die einen Zusammenhang mit dem Patienten selbst (Bewegung, Altgastätigkeiten oder ähnliches) und den katheterassoziierten Komplikationen erahnen lassen könnten. Jedoch ist diese Theorie eher umstritten. In der Literatur wurden bereits früher mehrere Fälle beschrieben, in denen eine Erosion des Befestigungsbandes an der Konnektionsstelle des Pumpenkatheters auftraten, die dann eine abdominale Flüssigkeitsansammlung verursachten.⁴² Diese Komplikation wurde durch nahtlose Katheterkonnektoren behoben. Auch bei unseren Patienten benutzten wir die nahtlosen Katheterkonnektoren. Es wurde bei einem unserer Patienten dreimal eine Liquorleckage beobachtet, die jeweils durch eine Komplikation am Katheter (zweimal Katheterriss und einmal Diskonnektion des Katheters)

hervorgerufen wurde. Die genaue Ursache ist nicht klar; es könnte am eventuell verbesserungsbedürftigen Katheterkonnector liegen, jedoch könnten auch Fehler bei der Tabaksbeutelnaht in Erwähnung gezogen werden, viele Komplikationen können aber nur durch nicht ausreichend gutes Material des jeweiligen Katheters erklärt werden.

Der Katheterriss ist eine der sehr häufig aufgetretenen katheterassoziierten Komplikationen. Dieser ist nicht zu unterschätzen, da bei so einem Riss verschiedenste weitere Komplikationen (wie zum Beispiel unzureichende Schmerzkontrolle, Nebenwirkungen von Medikation, Flüssigkeitsansammlung und andere) folgen können. Interessanterweise wurde der Katheterriss eher bei Patienten mit einer elektrischen intrathekalen Pumpe beobachtet. Diese Beobachtung lässt uns vermuten, dass die Hersteller der elektrischen intrathekalen Pumpen möglicherweise nicht ausreichend die Stabilität des Katheters klärten, sodass dieser zu einem häufigeren Riss neigt. Eine Überprüfung ist unserer Meinung nach dringend empfehlenswert.

Die Diskonnektion des Katheters ist ebenso sehr häufig zu beobachten. Eine Vorbeugung dieser Komplikation mit einem nahtlosen Katheterkonnector wurde bereits umgesetzt. Jedoch scheint diese Lösung doch nicht ausreichend zu sein. Bei unseren Patienten beobachteten wir die Diskonnektion vor allem bei gasbetriebenen intrathekalen Pumpen. Diese Beobachtung lässt wieder vermuten, dass das Material und die Art der Katheterkonnektoren der elektrischen Pumpen etwas besser sind als der gasbetriebenen. Eine Verbesserung der Katheter und der Konnektorstellen der gasbetriebenen Pumpen wäre daher dringend notwendig.

In der Literatur wurde mehrmals als eine der ernstesten (katheterassoziierten) Komplikationen die Granulombildung an der Katheterspitze erwähnt.⁶⁶ Zur Verhinderung der Granulombildung gibt es einige klinische Empfehlungen bezüglich der Konzentration und Quantität der eingesetzten Medikamente. Bei Morphin-Medikation wurde dieses Phänomen bereits mehrmals beobachtet, bei Baclofen gibt es bisher nur vereinzelte Fälle.^{28,58,83} Die Verweildauer des

Katheters scheint auch eine wichtige Rolle bei der Granulomentstehung zu spielen. Das geschätzte kumulative Risiko für die Entwicklung eines solchen Kathetergranuloms in der Population der Patienten mit chronischen Schmerzen wurde mit 0,04% im ersten Jahr, 0,12% über zwei Jahre und 1,15% über 6 Jahre berichtet.⁵⁶ Bei unseren Patienten ist jedoch diese Komplikation überhaupt nicht aufgetreten. Dies mag der guten Schulung des Personals zu verdanken zu sein, die in unserem Zentrum genau den Empfehlungen zur Konzentration und Quantität der für die IT-Pumpen eingesetzten Medikation folgen. Das Risiko ist ebenso sehr niedrig, sodass möglicherweise auch die Patientenanzahl in unserem untersuchten Patientenkollektiv zu klein war.

Bei den katheterassoziierten Komplikationen betrachteten wir auch die Unterschiede zwischen Baclofen- und Morphin-Pumpen. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied. Jedoch ist es nennenswert, dass doch ein wenig häufiger bei den Baclofen-Pumpen eine oder mehrere katheterassoziierte Komplikationen auftraten. Bezüglich der Anzahl der Patienten und der Komplikationsanzahl und des sehr kleinen Unterschiedes betrachten wir dies jedoch nicht als signifikant. Bei einem größeren Patientenkollektiv wäre dies jedoch interessant zu beobachten.

28.2 Pumpenassoziierte Komplikationen

Unter den pumpenassoziierten Komplikationen werden hauptsächlich die Malfunktion und die Fehllage der intrathekalen Pumpe verstanden. Mit einer Prozentanzahl von 34,48% lag die Rate an pumpenassoziierten Komplikationen bei unseren Patienten an zweiter Stelle. Insgesamt kam es zu 10 Komplikationen bei 8 Patienten. Ein Unterschied zwischen Morphin- und Baclofen-Medikation ist kaum festzustellen (4 Morphin- und 6 Baclofen-Pumpen), dagegen war jedoch der Unterschied zwischen elektrischen und gasbetriebenen Pumpen überraschend. Hierbei waren drei elektrische und sieben gasbetriebene Pumpen betroffen. Die meisten pumpenassoziierten Komplikationen waren die Malfunktionen der Pumpen, hier waren sechs gasbetriebene und nur zwei elektrische Pumpen betroffen. Dies ist sehr überraschend, da es zu erwarten ist,

dass eher die elektrische Pumpe aufgrund der Batterie früher ausgetauscht werden muss (von den Herstellern der Pumpen wird ein Austausch alle fünf bis sieben Jahre angegeben) und die gasbetriebene Pumpe eher länger haltbar ist. Jedoch betrachteten wir nur die Gesamtanzahl der Pumpen mit Malfunktion und nicht die Verweildauer. Daher ist die Aussage, dass die Dauer bis zum Austausch der Pumpe bei gasbetriebenen Pumpen kürzer ist als bei elektrischen, nicht möglich. Eine genauere Betrachtung wäre in diesem Fall daher sinnvoll und sicherlich interessant, um diese Aussage bestätigen oder widerlegen zu können.

Die Fehllage wurde bei sowohl einer gasbetrieben und als auch einer elektrischen intrathekalen Pumpe festgestellt. Diese kann möglicherweise durch Chirurgen bedingt sein, jedoch wurden auch Fälle beschrieben, bei denen die Fehllage durch schnelle Gewichtsabnahme und folgender Erosion des subkutanen Fettgewebes und der Haut hervorgerufen wurde, und Fälle mit Fehllage als Folge einer Infektion.²⁰ Daher sollte bei einer (radikalen) Gewichtsabnahme des Patienten oder einer Infektion und gleichzeitigem Feststellen einer nicht-ausreichenden Schmerztherapie bzw. auffälligen Veränderungen in der Therapie unbedingt an eine dadurch bedingte Fehllage des Pumpensystems gedacht werden.

28.3 Dosisassoziierte Komplikationen bzw. Infektionen

Dieser Gruppe konnten wir insgesamt nur vier Patienten zuordnen; drei Patienten mit jeweils einer Infektion im Bereich des Pumpensystems und nur ein Patient mit einer Morphinintoxikation bei Fehlpunktion während der Auffüllung der Pumpe. Es ist jedoch relevant zu erwähnen, dass die vorher besprochenen Malfunktionen der Pumpen uns erst mit einem auffälligen Dosisverlauf auffielen, sodass wir in diesem Abschnitt auch die Dosisverläufe (und vor allem die Toleranzentwicklung) diskutieren wollen.

Zuerst wenden wir uns jedoch den infektiösen Komplikationen zu. Da es in unserem Patientenkollektiv (45 Patienten) nur bei drei Patienten (6,7%) zu einer Infektion kam, erschien uns eine Einteilung in verschiedene Gruppen nicht

sinnvoll. Es gibt jedoch einige Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigen und deren Anzahl an Patienten mit Infektionen entsprechend größer ist. Dort ist eine Einteilung sinnvoll und verschafft einen besseren Überblick über mögliche Ursachen und Auswirkungen der Infektionen. Eine solche Studie ist die retrospektive Studie um Luis Malheiro, MD⁴⁹, bei der 145 Patienten mit einer intrathekalen Pumpe von Januar 1995 bis Mai 2014 in Chronic Pain Unit of Hospital de S. João-Porto betreut wurden. Mean-Follow-up-Time bei dieser Studie betrug 7,24 Jahre. Insgesamt entwickelten 19 Patienten Infektionen, was einer Prozentzahl von 8,71% entspricht. Diese Ergebnisse ähneln auch sehr unserer Infektionsrate, die bei 6,7% lag. In dieser Studie wurden die beobachteten Infektionen einerseits in frühe und späte Infektionen (early and late infections) und andererseits in oberflächliche und tiefe Infektionen, betrachtet aus der chirurgischen Seite der Komplikationen, unterteilt. Weiterhin beschäftigten sich die Autoren mit der Einteilung der Infektionen in ZNS-betreffende (Entwicklung von Meningitis) und nicht ZNS-betreffende Infektionen und der jeweiligen Therapie. Die frühen Infektionen wurden als die Infektionen beschrieben, die innerhalb der ersten drei Monate nach der Pumpenimplantation auftraten, und die späten Infektionen entsprechend als die Infektionen, die die Patienten nach mehr als drei Monaten nach der Implantation entwickelten. Von den 19 Patienten hatten 10 Patienten eine frühe Infektion und 9 Patienten eine späte Infektion. Von unseren drei Patienten könnten wir einen Patienten der Gruppe der frühen Infektionen zuordnen und zwei der Gruppe der späten Infektionen. Die oberflächlichen Infektionen (superficial surgical site infections) wurden als solche kleine Infektionen definiert, die die Naht oder die Wunde betreffen, ohne die Pumpe zu involvieren und ohne eine Ansammlung von Flüssigkeit in der Pumpentasche. Als tiefe Infektionen (deep surgical site infections) wurden tiefreichende Infektionen und Infektionen der Pumpentasche mit großer Ansammlung von Flüssigkeit und entzündlichen Zeichen entlang des Kathetersystems eingestuft. Die Infektionen unserer drei Patienten würden wir den tiefen Infektionen zuordnen. Die Infektionen, die die Pumpenseite betreffen, ohne eine ZNS-Beteiligung, wurden bei der Studie um Luis Malheiro, MD bei

14 Patienten (6,4%) registriert. Bei 8 von diesen 14 Patienten wurde zusätzlich zur oralen Antibiotika-Therapie die Pumpe und der Katheter entfernt. Die anderen 6 Patienten wurden mit lokaler Wundtherapie und oralen Antibiotika behandelt. Die meisten isolierten Keime waren dabei MSSA (Methicillin-sensitiver *S. aureus*), Koagulase-negativer *Staphylococcus* und *Pseudomonas aeruginosa*. Eine Meningitis wurde bei 5 Patienten (2,3%) registriert, wobei bei allen 5 Patienten daraufhin das komplette intrathekale Pumpensystem entfernt wurde. Bei unseren drei Patienten kam es zu keiner ZNS-Symptomatik, jedoch wurde das infizierte Pumpensystem in allen drei Fällen explantiert bzw. neue Pumpe implantiert (bei einem der drei Patienten wurde auf eigenen Wunsch keine neue Pumpe mehr implantiert). Zusammenfassend wurden bei dieser Studie mit 145 Patienten folgende Aussagen getroffen. Eine pumpenerhaltende Therapie mit Antibiotika und die lokale Wundtherapie können bei oberflächlichen Infektionen ausreichend sein. Jedoch zeigten die Daten dieser Studie, dass die Pumpen- und Katheter-Entfernung die Therapie der ersten Wahl bei tiefen Infektionen sein sollte, um die Entwicklung einer Meningitis zu verhindern bzw. vorzubeugen. Dementsprechend sind wir in unserem Vorgehen (Explantation des Pumpensystems) bei Vorkommen von Infektionen dadurch verstärkt und empfehlen ebenfalls die Explantation des Pumpensystems. In Einzelfällen kann eine lokale pumpenerhaltende Therapie ausreichend sein, jedoch muss der Patient engmaschig beobachtet werden, um eine mögliche ZNS-Beteiligung zu verhindern bzw. rechtzeitig zu behandeln.

Bei den dosisassoziierten Komplikationen handelt es sich einerseits um eine Überdosierung bzw. Medikamentenintoxikation, andererseits aber auch um eine Unterdosierung bzw. Schwankung im Dosisverlauf. Eine Intoxikation mit Morphin trat bei einem unserer Patienten bei einer Fehlpunktion bei der Pumpen-Befüllung auf. Solche Situationen sind zu vermeiden mit guter Schulung des Personals und einer sorgfältigeren Befüllung und unter streng sterilen Bedingungen. Das Design des Pumpensystems erlaubt an sich eine zuverlässige und sichere Nachfüllung der Pumpe.

Wir beobachteten die Dosisverläufe unserer Patienten und teilten diese in zwei Gruppen nach der Medikation ein. Unter der Baclofen-Medikation zeigten 26 Patienten, bei denen wir die Dosisverläufe darstellen konnten, prinzipiell drei Verläufe: deutliche Steigerung (1. Gruppe), deutliche Senkung (2. Gruppe) und Schwankungen im Dosisverlauf (3. Gruppe). Diese Unterteilung zeigt einen sehr individuellen Verlauf. Aus der Heterogenität der Dosisverläufe können wir keine Rückschlüsse ziehen, jedoch ist hier – im Gegensatz zu Morphin – keine Toleranzentwicklung erkennbar. Günther Ochs schreibt in seinem Buch Die Behandlung der schweren Spastizität⁵⁹: „Selbstverständlich können interkurrente Erkrankungen jeglicher Art, wie Entzündungen oder Wunden und Verletzungen, die Spastik verstärken und eine vermeintliche Toleranz gegenüber Baclofen imitieren, insbesondere, wenn der Patient keine bewusste Wahrnehmung in entsprechenden Körperregionen mehr besitzt, d.h. keine Schmerzen mehr wahrnehmen kann.“ Dieser Aussage stimmen wir zu. Es gibt viele unterschiedliche Einflüsse, die zu einer Toleranzimitation führen können.

In der Gruppe der Patienten mit Morphinmedikation kam es in 100% der Fälle zu einem Dosisanstieg. Dieser Anstieg war eher schleichend. Dies spricht sehr wahrscheinlich für eine Toleranzentwicklung. Bei einer raschen Dosissteigerung nach einem initial guten Ansprechen binnen Wochen oder Monaten sollte neben einer Opioid-Toleranz auch die Möglichkeit einer Fehlfunktion des Pumpensystems in Betracht gezogen werden. Die tatsächliche Opioid-Toleranz ist eine pharmakodynamische Toleranz und beruht hauptsächlich auf einer gesteigerten Enzymaktivität der intrazellulären Adenylatzyklase³⁸. Eine gegenregulatorische Maßnahme bei der Toleranzentwicklung ist nach heutigem medizinischem Wissenstand noch nicht möglich, jedoch werden unterschiedliche Therapien und unterstützende Maßnahmen in einigen Studien bereits überprüft.

Zusammenfassung

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie mit insgesamt 45 Patienten, die in einem Zeitraum vom Jahr 2005 und 2012 einer intrathekalen Morphin- oder Baclofen-Therapie unterzogen wurden. Dabei waren 24 Patienten weiblich und 21 männlich. Das Ziel dieser Studie war eine Analyse der Komplikationen der intrathekalen Pumpentherapie. Außerdem untersuchten wir eine kleinere Gruppe von sechs Patienten, die gleichzeitig eine intrathekale Schmerzpumpe und eine Rückenmarksstimulation erhielten.

Bei 13 Patienten (28,89%) kam es tatsächlich zu einer oder mehreren Komplikationen im Rahmen der intrathekalen Pumpentherapie. Die Prozentzahl entspricht auch den Literaturangaben.^{18,41} Die Komplikationen unterteilten wir in drei Gruppen: katheterassoziierte Komplikationen, pumpenassoziierte Komplikationen und dosisassoziierte Komplikationen bzw. Infektionen. Die am häufigsten beobachteten Komplikationen waren katheterassoziiert. Diese traten mit einer Häufigkeit von 51,72% auf. Der Katheterriss ist dabei die am häufigsten aufgetretene katheterassoziierte Komplikation. Diese ist insofern wichtig, da sie verschiedenste weitere Komplikationen (wie zum Beispiel unzureichende Schmerzkontrolle, Nebenwirkungen von Medikation, Flüssigkeitsansammlung und andere) nach sich ziehen kann. An zweiter Stelle mit einer Häufigkeit von 34,48% kamen in unserer Arbeit die pumpenassoziierte Komplikationen, gefolgt von Infektionen (10,34%) und anderen Komplikationen (3,45%). Dies entspricht auch der Häufigkeitsverteilung in der Literatur.^{3,10,13,19,21,40,41,80,82}

Einen signifikanten Unterschied bezüglich der aufgetretenen Komplikationen zwischen einer elektrischen und einer gasbetriebenen Pumpe konnten wir nicht feststellen. Die überraschende Mehrzahl an gasbetriebenen Pumpen bei den Malfunktionen war wegen der fehlenden Betrachtung der Verweildauer der jeweiligen Pumpen nicht als signifikant einzustufen, jedoch wäre eine genauere Beobachtung dieses Phänomens sicherlich interessant.

Die Betrachtung der speziellen Dual-Modalität-Therapie mit einer intrathekalen Schmerzpumpe und einer SCS brachte insgesamt eine gute Reduktion der chronischen somatischen und neuropathischen Schmerzen und eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität. Diese Therapieoption sollte unserer Meinung nach mit bedacht werden, da sie zusätzlich eine suffiziente Schmerzlinderung erzielen kann. Vor Beginn der dualen Behandlung sollte jedoch genau untersucht werden, welche Arten der Schmerzen beim jeweiligen Patienten tatsächlich vorkommen und welche im Vordergrund stehen. Zusammenfassend sind wir der Meinung, dass die intrathekale Pumpentherapie eine immer noch sehr gute Therapieoption darstellt für Patienten, die unter chronischen Schmerzen, Spastik oder Dystonie leiden. Sie führt nicht nur zu einer signifikanten Reduktion der Symptomatik, sondern auch zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Jedoch können auch bei der intrathekalen Morphin- oder Baclofenbehandlung verschiedene Komplikationen auftreten. Viele von diesen Komplikationen können vermieden oder zumindest reduziert werden, indem das medizinische Personal gut und sorgfältig arbeitet (chirurgische Komplikationen, Komplikationen bei Befüllung). Einige Komplikationen wie der Katheterriss oder die Malfunktion der Pumpe können nur durch weitere technische Verbesserungen reduziert werden.

Anhang

29. Ashworth-Skala und modifizierte Ashworth-Skala

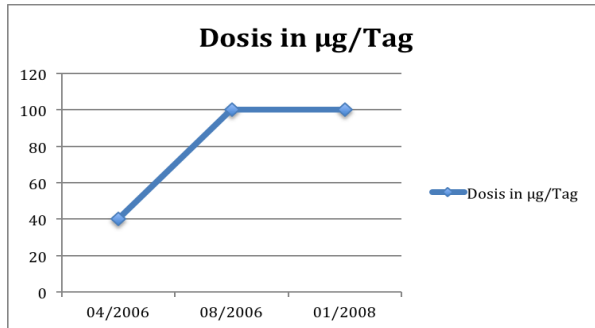
Score	Ashworth-Skala (Ashworth 1964)	Modifizierte Ashworth-Skala (Bohannon und Smith 1987)
0	normal (keine Tonuserhöhung)	normal (keine Tonuserhöhung)
1	leichte Tonuserhöhung bzw. leichter Widerstand am Anfang und/oder Ende des Bewegungsausmaßes bei Flexion/Extension der Extremität	leichte Tonuserhöhung („catch and release“) oder minimaler Widerstand am Ende des Bewegungsausmaßes bei Flexion/Extension der Extremität
1+		leichte Tonuserhöhung („catch“), gefolgt von einem minimalen Widerstand
2	deutliche Erhöhung des Muskeltonus durch die meisten Anteile des Bewegungsweges, die betroffenen Gliedmaßen sind aber leicht beweglich	deutliche Erhöhung des Muskeltonus durch die meisten Anteile des Bewegungsweges, die betroffenen Gliedmaßen sind aber leicht beweglich
3	erhebliche Tonuserhöhung, passive Bewegung ist schwierig	erhebliche Tonuserhöhung, passive Bewegung ist schwierig
4	keine passive Bewegung der Extremität (rigide Extremität in Flexion/Extension)	keine passive Bewegung der Extremität (rigide Extremität in Flexion/Extension)

Tabelle 15: Ashworth-Skala und modifizierte Ashworth-Skala

30. Dosisverläufe bei Patienten mit intrathekaler Baclofen-Pumpe

Fallnummer 2

- Geschlecht: weiblich
- Alter: 29 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 04/2006
- Art der Pumpe: Synchromed II
- Indikation: generalisierte Dystonie

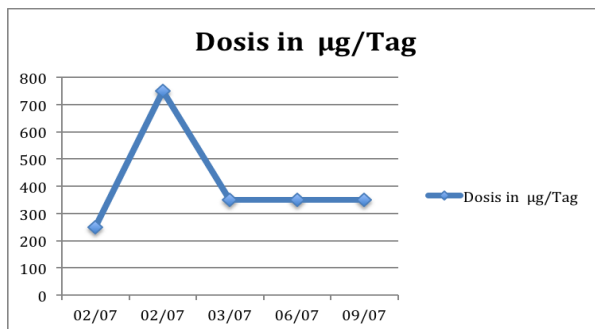


Anfangsdosis (in µg/Tag)	40
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	100
Differenz	60
Relativer Anstieg	150%

- seit 01/2008 Pumpenbefüllung mit NaCl 0,9% auf Wunsch der Patientin

Fallnummer 3

- Geschlecht: weiblich
- Alter: 30 Jahre
- Zeit der Pumpenimplantation: 02/2007

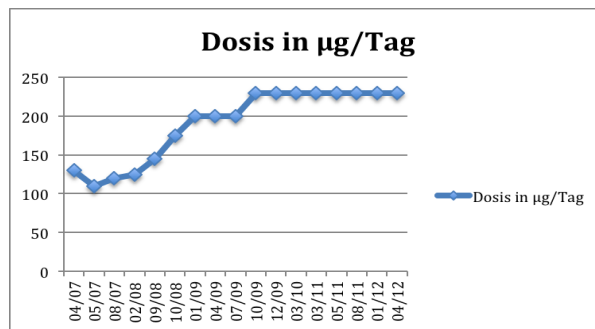


Anfangsdosis (in µg/Tag)	250
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	350
Differenz	100
Relativer Anstieg	40%

- 03/2007 Dosisreduktion aufgrund einer Rumpfinstabilität, bei weiterhin gut kontrollierter Spastik

Fallnummer 4

- Geschlecht: weiblich
- Alter: 39 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation:
 - o 1. Pumpe: 02/2003
 - o 2. Pumpe: 04/2007
- Art der Pumpe:
 - o 1. Pumpe: Archimed Typ
 - o 2. Pumpe: Synchromed II
- Indikation: Tetraspastik

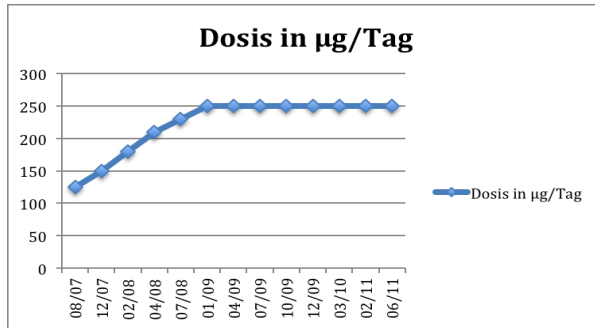


Anfangsdosis (in µg/Tag)	130
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	230
Differenz	100
Relativer Anstieg	77%

- seit 10/09 gute antispastische Wirkung mit einer Dosis von 230 µg/Tag

Fallnummer 5

- Geschlecht: männlich
- Alter: 58 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 08/2007
- Art der Pumpe: Synchromed II
- Indikation: Paraspastik

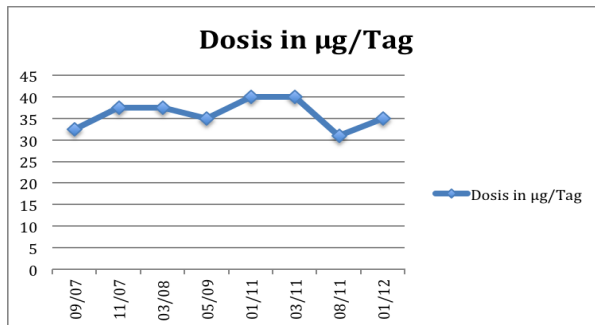


Anfangsdosis (in µg/Tag)	125
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	250
Differenz	125
Relativer Anstieg	100%

- seit 04/09 konstante antispastische Wirkung mit einer Dosis von 250 µg/Tag

Fallnummer 6

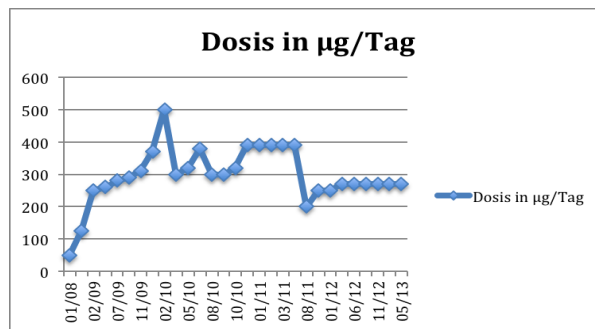
- Geschlecht: männlich
- Alter: 54 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 09/2007
- Art der Pumpe: Synchromed II
- Indikation: Paraspastik



Anfangsdosis (in µg/Tag)	32,5
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	35
Differenz	2,5
Relativer Anstieg	8%

Fallnummer 7

- Geschlecht: männlich
- Alter: 43 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation:
 - o 1. Pumpe: 01/2008
 - o 2. Pumpe: 02/2010
- Art der Pumpe:
 - o 1. Pumpe: Synchromed II
 - o 2. Pumpe: Medstream Codman
- Indikation: Paraspastik



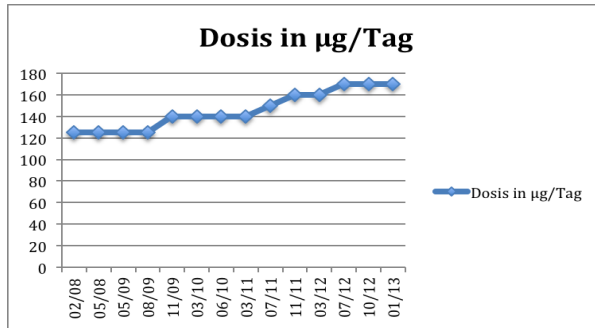
Anfangsdosis (in µg/Tag)	50
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	270
Differenz	220
Relativer Anstieg	440%

- **02/2010** schrittweise Erhöhung der Dosierung auf 500 µg/Tag, trotzdem stetige Verschlechterung der Beinspastik: **Fehlfunktion des Systems**
- **06/2010** Starke Verschlechterung der Spastik und Lumbago: **Fehllage der abdominalen Baclofenpumpe**
- **08/2011** Dosisreduktion auf 200 µg/Tag aufgrund einer erheblichen Schwäche im linken Fuß

Fallnummer 9

- Geschlecht: weiblich
- Alter: 87 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 02/2008

- Art der Pumpe: Synchromed II
- Indikation: Paraspastik

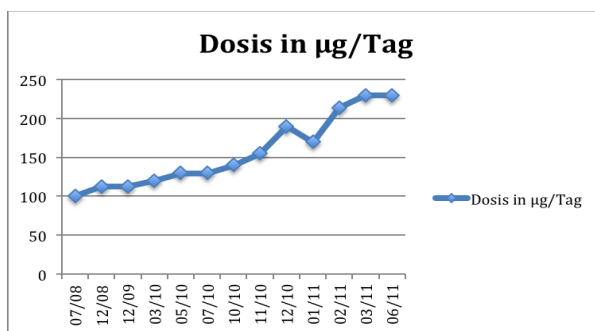


Anfangsdosis (in µg/Tag)	125
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	170
Differenz	45
Relativer Anstieg	36%

- seit 07/2012 gute antispastische Wirkung mit einer Dosis von 170 µg/Tag

Fallnummer 10

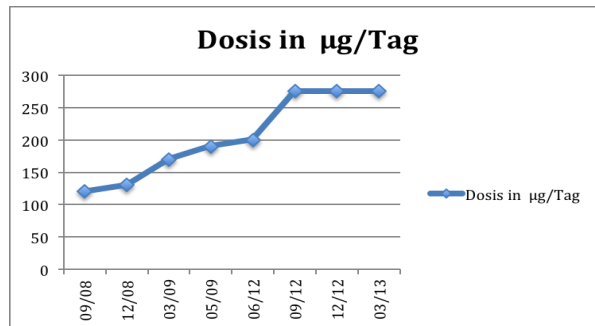
- Geschlecht: weiblich
- Alter: 63 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 07/2008
- Art der Pumpe: Synchromed II
- Indikation: Paraspastik



Anfangsdosis (in µg/Tag)	100
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	230
Differenz	130
Relativer Anstieg	130%

Fallnummer 11

- Geschlecht: männlich
- Alter: 49 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 09/2008
- Art der Pumpe: Synchromed II
- Indikation: Paraspastik

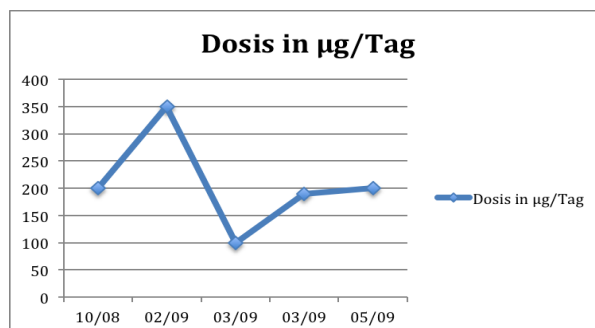


Anfangsdosis (in µg/Tag)	120
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	275
Differenz	155
Relativer Anstieg	129%

- seit 09/2012 gute antispastische Wirkung mit einer Dosis von 275 µg/Tag

Fallnummer 12

- Geschlecht: männlich
- Alter: 65 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 10/2008
- Art der Pumpe: Synchromed II
- Indikation: Paraspastik

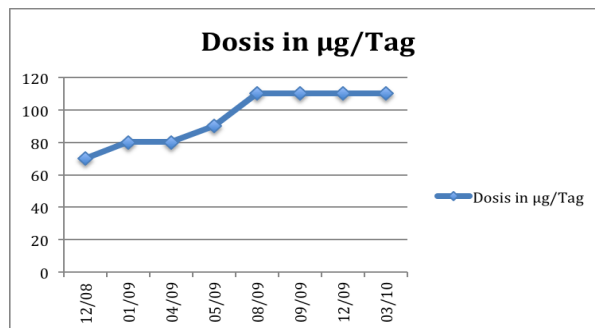


Anfangsdosis (in µg/Tag)	200
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	190
Differenz	10
Relativer Abfall	5%

- 02/2009 Dosissteigerung auf 350 µg/Tag ohne Besserung der Spastik:
Katheterriss und Flüssigkeitsansammlung im Bereich der Pumpe
- 07/2009 Systemexplantation aufgrund einer Infektion der Pumpe, Patient wünscht sich keine neue Implantation einer entsprechenden Baclofen-Pumpe

Fallnummer 13

- Geschlecht: männlich
- Alter: 71 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 12/2008
- Art der Pumpe: n.prog Medtronic Isomed
- Indikation: Tetraspastik

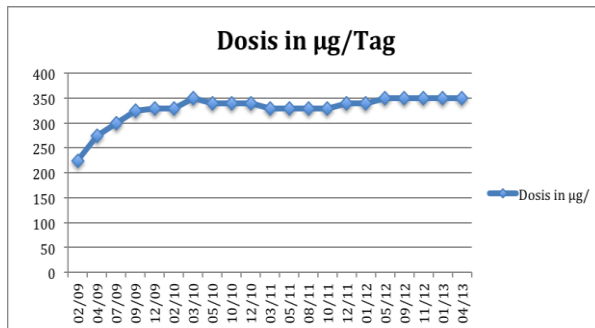


Anfangsdosis (in µg/Tag)	70
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	110
Differenz	40
Relativer Anstieg	57%

- **05/2009:** kontinuierliche Verschlechterung der Spastik trotz stufenweiser Dosissteigerung: **Dysfunktion des Pumpenkatheters**
- seit 09/2009 gute antispastische Wirkung mit einer Dosis mit 110 µg/Tag

Fallnummer 14

- Geschlecht: weiblich
- Alter: 58 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 02/2009
- Art der Pumpe: Synchromed II
- Indikation: Paraspastik

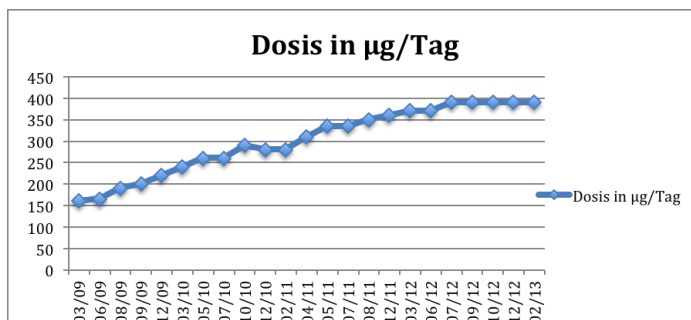


Anfangsdosis (in µg/Tag)	225
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	350
Differenz	125
Relativer Anstieg	56%

- seit 05/2012 gute antispastische Wirkung mit einer konstanten Dosis von 350 µg/Tag

Fallnummer 15

- Geschlecht: männlich
- Alter: 68 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 03/2009
- Art der Pumpe: Synchromed II
- Indikation: spastische Störungen

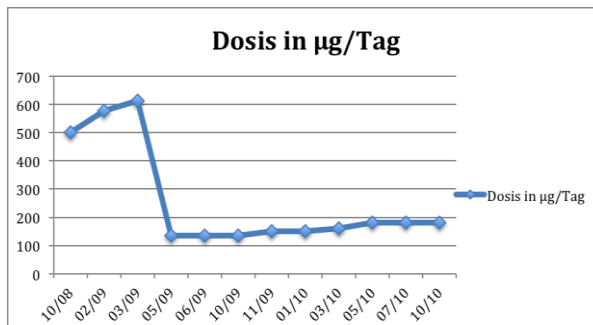


Anfangsdosis (in µg/Tag)	160
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	390
Differenz	230
Relativer Anstieg	144%

- seit 07/2012 gute Kontrolle der Spastik mit einer Dosis von 390 µg/Tag

Fallnummer 16

- Geschlecht: männlich
- Alter: 44 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation:
 - o 1. Pumpe: 03/1997
 - o 2. Pumpe: 03/2009
- Art der Pumpe:
 - o 1. Pumpe: g.b Infusaid Fa.Bitzer
 - o 2. Pumpe: Synchroned II
- Indikation: Tetraspastik



Anfangsdosis (in µg/Tag)	500
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	180
Differenz	320
Relativer Abfall	64%

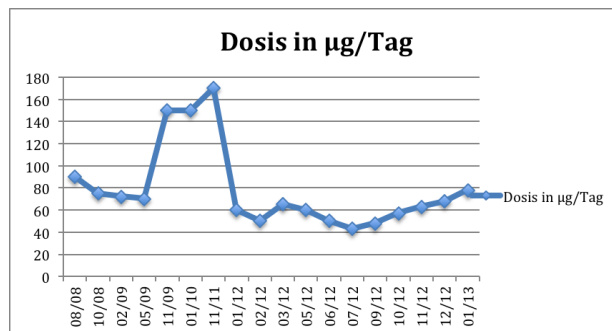
- 01/2009 Entwicklung einer massiven Spastik der Beine und Arme:

Katheterriss

- 03/2009 deutliche Zunahme der Spastik trotz steigender Dosierungen bis über 600 µg/Tag
- **Malfunktion der Pumpe**

Fallnummer: 18

- Geschlecht: männlich
- Alter: 60 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation:
 - o Pumpe: 03/2005 (UK-Freiburg)
 - o Pumpe: 01/2012
- Art der Pumpe:
 - o Pumpe: Synchromed II
 - o Pumpe: Synchromed II
- Indikation: Paraspastik

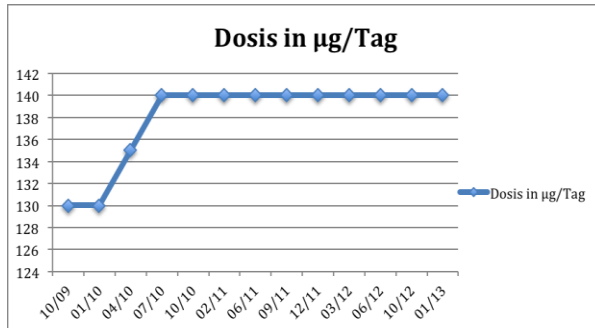


Anfangsdosis (in µg/Tag)	90
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	78
Differenz	12
Relativer Abfall	13%

- **11/2011** steigende Baclofendosis ohne Besserung der Symptomatik:
Malfunktion der in Freiburg 2005 implantierten Pumpe

Fallnummer 19

- Geschlecht: weiblich
- Alter: 53 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 10/2009
- Art der Pumpe: Synchromed II
- Indikation: Tetraspastik

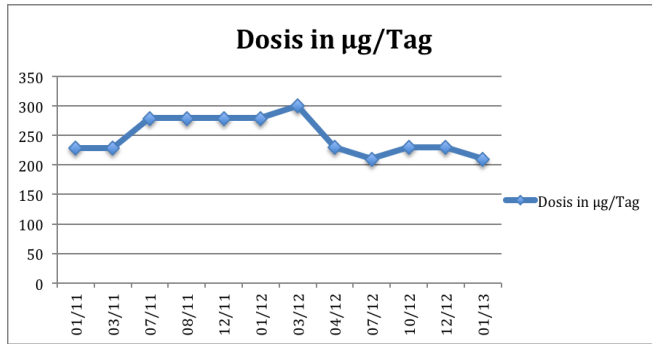


Anfangsdosis (in µg/Tag)	130
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	140
Differenz	10
Relativer Anstieg	8%

- seit 07/2010 gute antispastische Wirkung mit einer Dosis von 140 µg/Tag

Fallnummer 20

- Geschlecht: männlich
- Alter: 38
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation:
 - o 1. Pumpe: 06/1992
 - o 2. Pumpe: 10/2009
 - o 3. Pumpe: 03/2012
 - o 4. Pumpe: 08/2012
- Art der Pumpe:
 - o 1. Pumpe: g.b Infusaid Fa.Bitzer
 - o 2. Pumpe: Synchroned II
 - o 3. Pumpe: g.b Tricumed 2000
 - o 4. Pumpe: g.b Tricumed 2000
- Indikation: Paraspastik

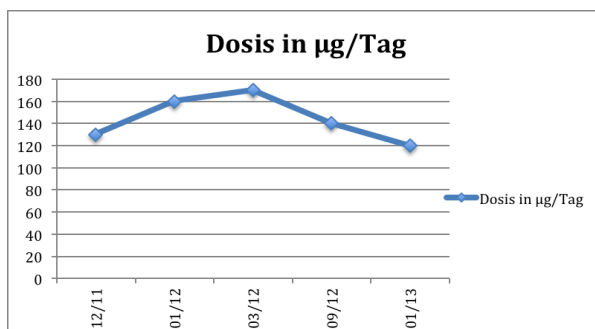


Anfangsdosis (in µg/Tag)	229
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	210
Differenz	19
Relativer Abfall	8%

- **03/2012** Patient berichtet über seit mehreren Wochen bestehende Zunahme der Spastik sowie mehrfache Befüllung der Pumpe ohne wesentliche Besserung der Symptomatik: **Malfunktion der Pumpe**
- **08/2012** bei dem aktuell implantierten Pumpenmodell ist eine knapp dreiwöchentliche Befüllungsfrequenz erforderlich, dies wird von dem Patienten als äußerst lästig empfunden: **erneute Malfunktion der Pumpe**

Fallnummer 36

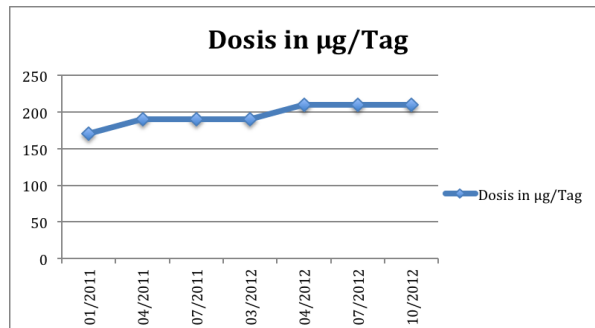
- Geschlecht: männlich
- Alter: 53 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 12/2011
- Art der Pumpe: SynchroMed II
- Indikation: spastische Spinalparalyse



Anfangsdosis (in µg/Tag)	130
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	120
Differenz	10
Relativer Abfall	8%

Fallnummer 37

- Geschlecht: weiblich
- Alter: 60 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation:
 - o 1.Pumpe: 06/2005 (in Mainz)
 - o 2.Pumpe: 04/2012
- Art der Pumpe:
 - o 1. Pumpe: Synchromed II
 - o 2. Pumpe: Synchromed II
- Indikation: spastische Spinalparalyse



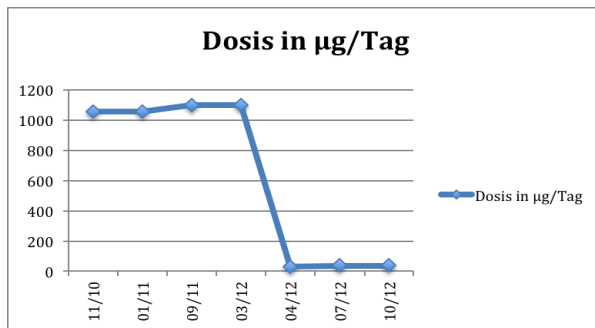
Anfangsdosis (in µg/Tag)	170
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	210
Differenz	40
Relativer Anstieg	24%

- **04/2012** Austausch der in Mainz implantierten Pumpe bei Aggregaterschöpfung

Fallnummer 38

- Geschlecht: männlich
- Alter: 61 Jahre

- Zeitpunkt der Pumpenimplantation:
 - o 1. Pumpe: 04/2003 (in Bochum)
 - o 2. Pumpe: 04/2012
- Art der Pumpe:
 - o 1. Pumpe: g.b Isomed Medtronic
 - o 2. Pumpe: g.b Tricumed 2000
- Indikation: Paraspastik

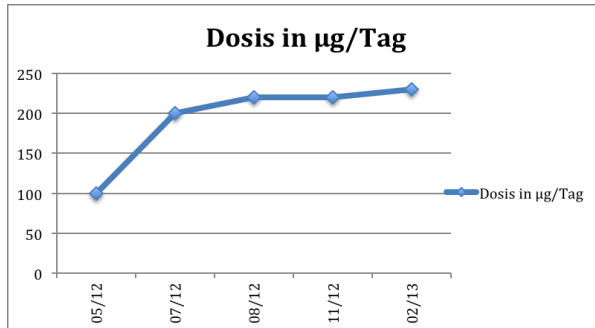


Anfangsdosis (in µg/Tag)	1057
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	40
Differenz	1017
Relativer Abfall	96%

- **03/2012** Pumpe lässt sich nicht entleeren, zusätzlich sehr hohe Baclofen-Dosis von 1100 µg/Tag: **Malfunktion der in Bochum implantierten Pumpe**

Fallnummer 39

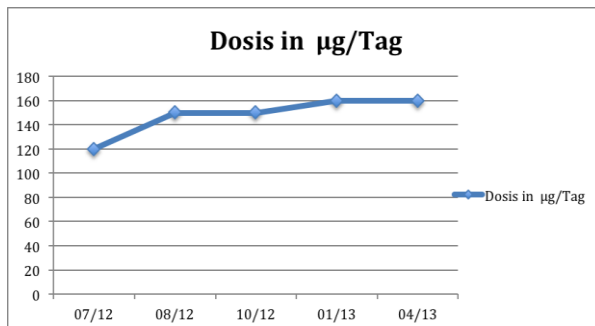
- Geschlecht: weiblich
- Alter: 49 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 05/2012
- Art der Pumpe: Synchromed II
- Indikation: Tetraspastik



Anfangsdosis (in µg/Tag)	100
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	230
Differenz	130
Relativer Anstieg	130%

Fallnummer 40

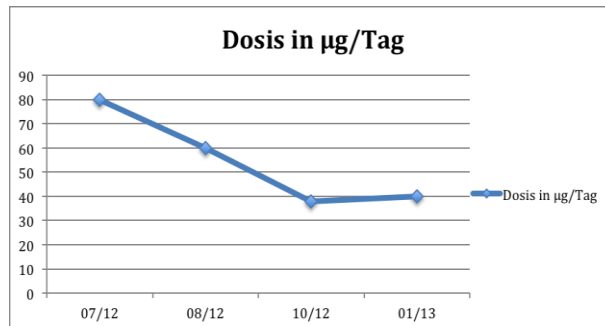
- Geschlecht: weiblich
- Alter: 23 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 07/2012
- Art der Pumpe: Synchromed II
- Indikation: Tetraspastik



Anfangsdosis (in µg/Tag)	120
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	160
Differenz	40
Relativer Anstieg	33%

Fallnummer 42

- Geschlecht: männlich
- Alter: 57 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 07/2012
- Art der Pumpe: Synchromed II
- Indikation: hereditäre Spastik

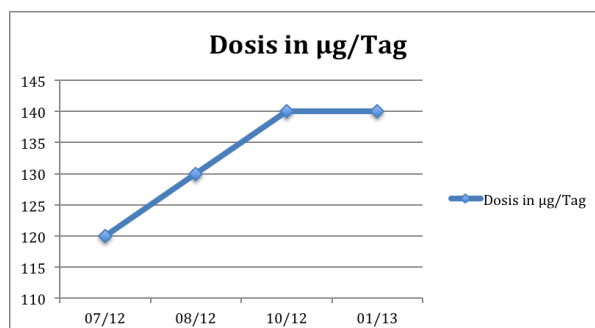


Anfangsdosis (in µg/Tag):	80
Aktuelle Dosis (in µg/Tag):	40
Differenz:	40
Relativer Abfall:	50%

- 09/2012 Dosisreduktion: Beine schlaff, Patient kann nicht stehen

Fallnummer 43

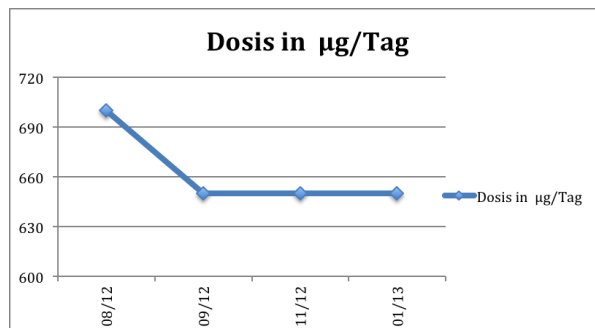
- Geschlecht: weiblich
- Alter: 55 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 07/2012
- Art der Pumpe: Synchromed II
- Indikation: Tetraspastik



Anfangsdosis (in $\mu\text{g}/\text{Tag}$)	120
Aktuelle Dosis (in $\mu\text{g}/\text{Tag}$)	140
Differenz	20
Relativer Anstieg	17%

Fallnummer 44

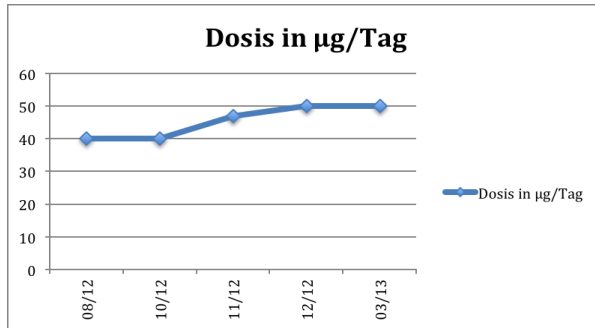
- Geschlecht: männlich
- Alter: 10 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 08/2012
- Art der Pumpe: Synchromed II
- Indikation: Tetraspastik



Anfangsdosis (in $\mu\text{g}/\text{Tag}$)	700
Aktuelle Dosis (in $\mu\text{g}/\text{Tag}$)	650
Differenz	50
Relativer Abfall	7%

Fallnummer 45

- Geschlecht: männlich
- Alter: 55 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 09/2012
- Art der Pumpe: Synchromed II
- Indikation: Paraspastik

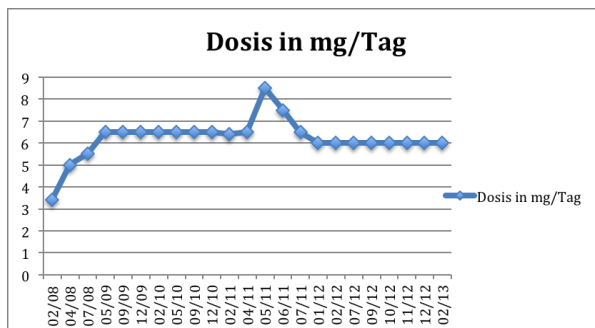


Anfangsdosis (in µg/Tag)	40
Aktuelle Dosis (in µg/Tag)	50
Differenz	10
Relativer Anstieg	25%

31. Dosisverläufe bei Patienten mit intrathekaler Morphinpumpe

Fallnummer 8

- Geschlecht: weiblich
- Alter: 49 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation:
 - o 1.Pumpe: 02/2008
 - o 2.Pumpe: 02/2011
- Art der Pumpe:
 - o 1. Pumpe: g.b Medtronic Isomed
 - o 2. Pumpe: g.b Tricumed 2000
- Indikation: chronische Schmerzen

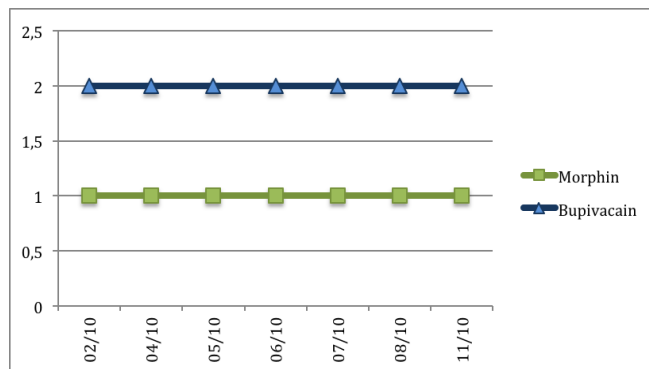


Anfangsdosis (in mg/Tag)	3,4
Aktuelle Dosis (in mg/Tag)	6
Differenz	2,6
Relativer Anstieg	76%

- seit 01/2012 gute Schmerzkontrolle mit einer Dosis von 6 mg/Tag

Fallnummer 21

- Geschlecht: weiblich
- Alter: 73 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 02/2010
- Art der Pumpe: Medstream Codman
- Indikation: chronische Schmerzen

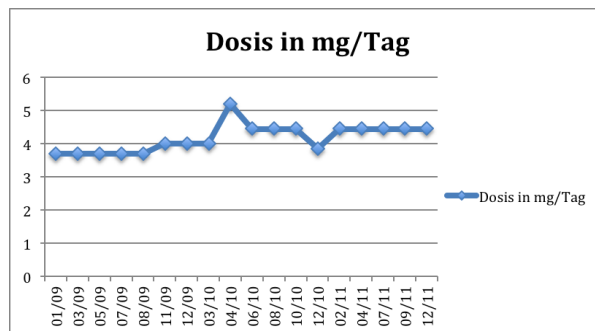


Morphin	
Anfangsdosis (in mg/Tag)	1
Aktuelle Dosis (in mg/Tag)	1
Differenz	0
Relativer Anstieg	0%

Bupivacain	
Anfangsdosis (in mg/Tag)	2
Aktuelle Dosis (in mg/Tag)	2
Differenz	0
Relativer Anstieg	0%

Fallnummer 22

- Geschlecht: weiblich
- Alter: 67 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation:
 - o 1.Pumpe: 06/1995 (in Freiburg)
 - o 2.Pumpe: 02/2001 (in Freiburg)
 - o 3.Pumpe: 01/2009 (in Freiburg)
- Art der Pumpe:
 - o 1. Pumpe: gasbetriebene Pumpe
 - o 2. Pumpe: gasbetriebene Pumpe
 - o 3. Pumpe: g.b Tricumed 2000
- Indikation: chronische Schmerzen



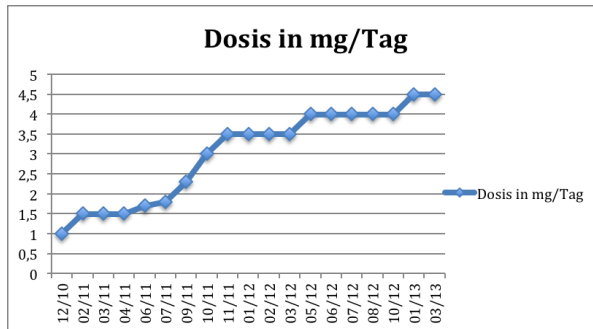
Anfangsdosis (in mg/Tag)	3,7
Aktuelle Dosis (in mg/Tag)	4,45
Differenz	0,75
Relativer Anstieg	20%

- **Cave:** bei der Patientin wurden die Pumpen in Freiburg implantiert, aber am 30.09. 2010 aufgrund einer **Fehllage der Pumpe** in Tübingen revidiert und bei uns auch weiter betreut

Fallnummer 23

- Geschlecht: männlich
- Alter: 59 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 12/2010
- Art der Pumpe: Medstream Codman

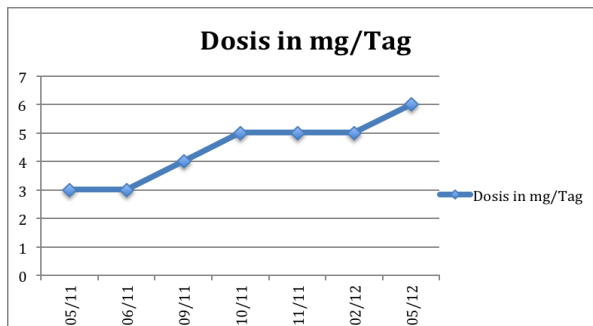
- Indikation: chronische Schmerzen



Anfangsdosis (in mg/Tag):	1
Aktuelle Dosis (in mg/Tag):	4,5
Differenz:	3,5
Relativer Anstieg:	350%

Fallnummer 24

- Geschlecht: männlich
- Alter: 38 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 04/2011
- Art der Pumpe: Medstream Codman
- Indikation: chronische Schmerzen

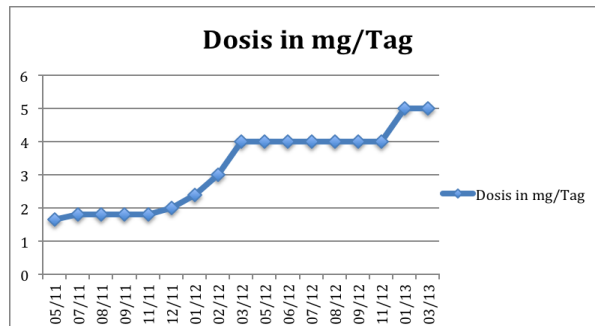


Anfangsdosis (in mg/Tag)	3
Aktuelle Dosis (in mg/Tag)	6
Differenz	3
Relativer Anstieg	100%

- 09/2012 Explantation der Pumpe mit allen implantierten Kathetern auf Wunsch des Patienten

Fallnummer 25

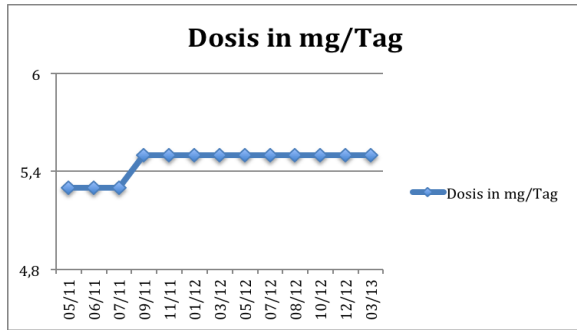
- Geschlecht: weiblich
- Alter: 53 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 04/2011
- Art der Pumpe: elek. Medstream Codman
- Indikation: chronische Schmerzen



Anfangsdosis (in mg/Tag)	1,65
Aktuelle Dosis (in mg/Tag)	5
Differenz	3,35
Relativer Anstieg	203%

Fallnummer 26

- Geschlecht: männlich
- Alter: 76 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation:
 - o 1. Pumpe: 09/2005
 - o 2. Pumpe: 04/2011
- Art der Pumpe:
 - o 1. Pumpe: Synchromed II
 - o 2. Pumpe: Medstream Codman
- Indikation: chronische Schmerzen

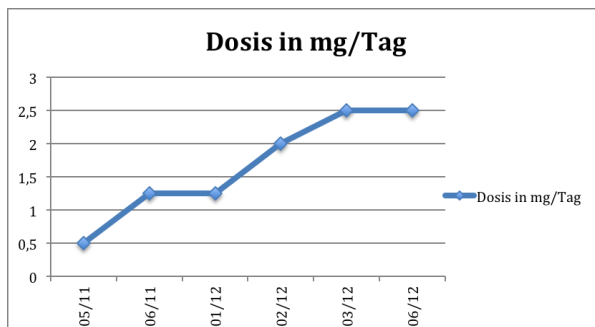


Anfangsdosis (in mg/Tag)	5,3
Aktuelle Dosis (in mg/Tag)	5,5
Differenz	0,2
Relativer Anstieg	4%

- seit 09/2011 gute Schmerzkontrolle mit einer Dosis von 5,5 mg/Tag

Fallnummer 27

- Geschlecht: männlich
- Alter: 46 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation:
 - o 1. Pumpe: 05/2011
 - o 2. Pumpe: 01/2012
- Art der Pumpe:
 - o 1. Pumpe: g.b Tricumed 2000
 - o 2. Pumpe: g.b Tricumed 2000
- Indikation: chronische Schmerzen



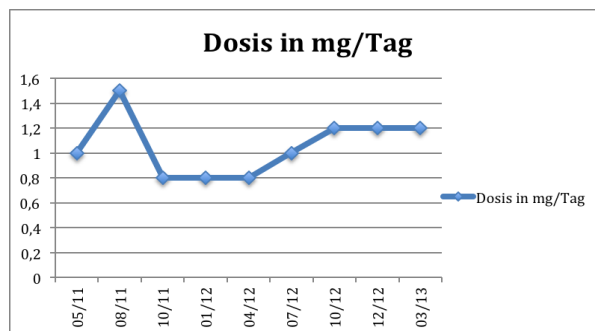
Anfangsdosis (in mg/Tag)	0,5
Aktuelle Dosis (in mg/Tag)	2,5

Differenz	2
Relativer Anstieg	400%

- 06/2011: Explantation der Pumpe und der zugehörigen Kathetern aufgrund einer Infektion der Morphinpumpe und des intrathekalen Katheters

Fallnummer 28

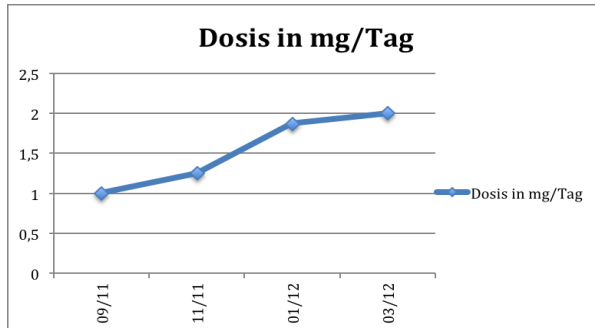
- Geschlecht: weiblich
- Alter: 83 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 05/2011
- Art der Pumpe: Medstream Codman
- Indikation: chronische Schmerzen



Anfangsdosis (in mg/Tag)	1
Aktuelle Dosis (in mg/Tag)	1,2
Differenz	0,2
Relativer Anstieg	20%

Fallnummer 30

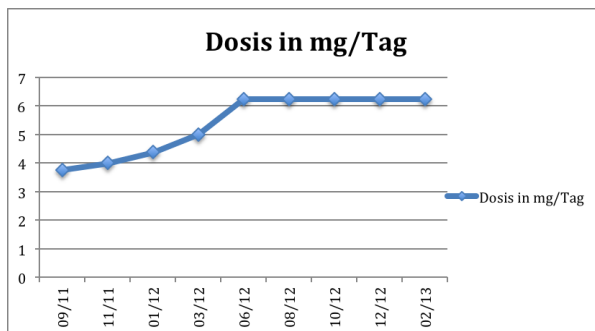
- Geschlecht: weiblich
- Alter: 36 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 09/2011
- Art der Pumpe: g.b Tricumed 2000
- Indikation: chronische Schmerzen



Anfangsdosis (in mg/Tag)	1
Aktuelle Dosis (in mg/Tag)	2
Differenz	1
Relativer Anstieg	100%

Fallnummer 31

- Geschlecht: männlich
- Alter: 42 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 09/2011
- Art der Pumpe: g.b Tricumed 2000
- Indikation: chronische Schmerzen

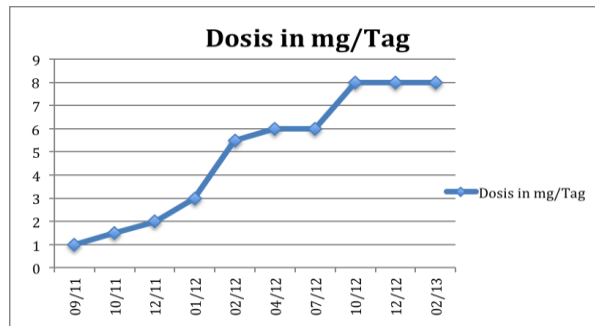


Anfangsdosis (in mg/Tag)	3,75
Aktuelle Dosis (in mg/Tag)	6,25
Differenz	2,5
Relativer Anstieg	67%

- seit 06/2012 gute Schmerzkontrolle mit einer Morphindosis von 6,25 mg/Tag

Fallnummer 32

- Geschlecht: weiblich
- Alter: 67 Jahre
- Pumpenimplantation am: 09/2011
- Art der Pumpe: g.b Tricumed 2000
- Indikation: chronische Schmerzen

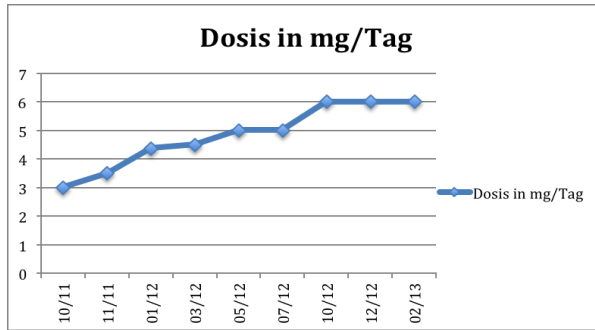


Anfangsdosis (in mg/Tag)	1
Aktuelle Dosis (in mg/Tag)	8
Differenz	7
Relativer Anstieg	700%

- trotz kontinuierlich steigender Morphindosis bis 8 mg/Tag keine gute Linderung der Schmerzsymptomatik

Fallnummer 33

- Geschlecht: männlich
- Alter: 49 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation:
 - o 1. Pumpe: 10/2011
 - o 2. Pumpe: 10/2012
- Art der Pumpe:
 - o 1. Pumpe: g.b Tricumed 2000
 - o 2. Pumpe: g.b Tricumed 2000
- Indikation: chronische Schmerzen

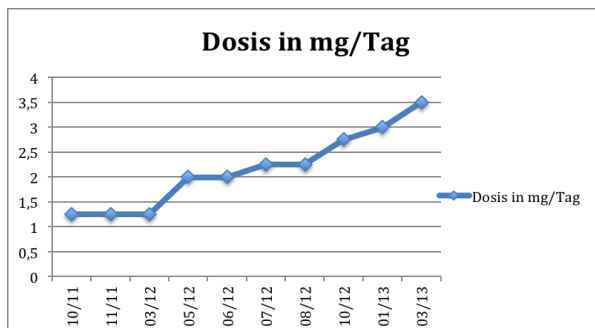


Anfangsdosis (in mg/Tag)	3
Aktuelle Dosis (in mg/Tag)	6
Differenz	3
Relativer Anstieg	100%

- seit 10/2012 gute Schmerzkontrolle mit einer Morphindosis von 6 mg/Tag

Fallnummer 34

- Geschlecht: weiblich
- Alter: 74 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 10/2011
- Art der Pumpe: g.b Tricumed 2000
- Indikation: chronische Schmerzen

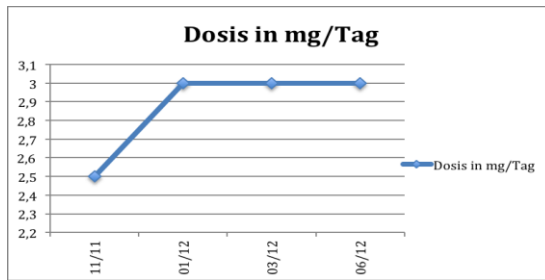


Anfangsdosis (in mg/Tag)	1,25
Aktuelle Dosis (in mg/Tag)	3,5
Differenz	2,25
Relativer Anstieg	180%

- 01/2012 plötzlicher Wirkverlust der Morphin-Pumpe: **Fehllage der Pumpe**

Fallnummer 35

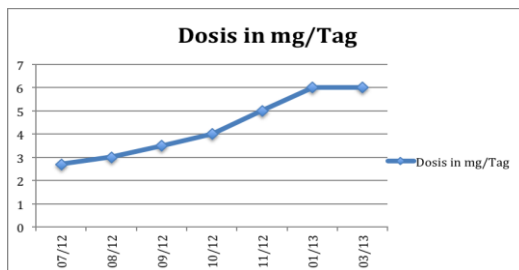
- Geschlecht: weiblich
- Alter: 65 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 11/2011
- Art der Pumpe: g.b Tricumed 2000
- Indikation: chronische Schmerzen



Anfangsdosis (in mg/Tag)	2,5
Aktuelle Dosis (in mg/Tag)	3
Differenz	0,5
Relativer Anstieg	20%

Fallnummer 41

- Geschlecht: männlich
- Alter: 48 Jahre
- Zeitpunkt der Pumpenimplantation: 07/2012
- Art der Pumpe: Synchromed II
- Indikation: chronische Schmerzen



Anfangsdosis (in mg/Tag)	2,7
Aktuelle Dosis (in mg/Tag)	6
Differenz	3,3
Relativer Anstieg	122%

Literaturverzeichnis

- 1 Albright AL (2003): Neurosurgical treatment of spasticity and other pediatric movement disorders. In: J Child Neurol. 2003 Sep; 18 Suppl 1: S67-78.
- 2 Albright AL (2007): Intrathecal baclofen for childhood hypertonia. In: Childs Nerv Syst. 2007 Sep; 23(9): 971-979.
- 3 Albright AL, Awaad Y, Muhonen M, Boydston WR, Gilmartin R, Krach LE, Turner M, Zidek KA, Wright E, Swift D, Bloom K (2004): Performance and complications associated with the synchomed 10-ml infusion pump for intrathecal baclofen administration in children. In: J Neurosurg. 2004 Aug; 101(1 Suppl): 64-68.
- 4 Albright AL, Barron WB, Fasick MP, Polinko P, Janovsky J (1993): Continuous intrathecal baclofen infusion for spasticity of cerebral origin. In: JAMA. 1993 Nov 24; 270(20): 2475-2477.
- 5 Albright AL, Barry MJ, Shafton DH, Ferson SS (2001): Intrathecal baclofen for generalized dystonia. In: Dev Med Child Neurol. 2001 Oct; 43(10): 652-657.
- 6 Albright AL, Cervi A, Singletary J (1991): Intrathecal baclofen for spasticity in cerebral palsy. In: JAMA. 1991 Mar 20; 265(11): 1418-1422.
- 7 Aldrete JA, Couto da Silva JM (2000): Leg edema from intrathecal opiate infusions. In: Eur J Pain. 2000; 4(4): 361-365.
- 8 Aldrete JA, Vascello LA, Ghaly R, Tomlin D (1994): Paraplegia in a patient with an intrathecal catheter and a spinal cord stimulator. In: Anesthesiology. 1994 Dec; 81(6): 1542-1545.
- 9 Ammar A, Ughratdar I, Sivakumar G, Vloeberghs MH (2012): Intrathecal baclofen therapy – how we do it. In: J Neurosurg Pediatr. 2012 Nov; 10(5): 439-444.
- 10 Armstrong RW, Steinbok P, Cochrane DD, Kube SD, Fife SE, Farrell K (1997): Intrathecally administered baclofen for treatment of children with spasticity of cerebral origin. In: J Child Neurol. 1997 Sep; 87(3): 409-414.
- 11 Auld AW, Maki-Jokela A, Murdoch DM (1985): Intraspinal narcotic analgesia in the treatment of chronic pain. In: Spine (Phila Pa 1976). 1985 Oct; 10(8):777-781.
- 12 Awaad Y, Rizk T, Siddiqui I, Roosen N, McIntosh K, Waines GM (2012): Complications of intrathecal baclofen pump: prevention and cure. In: ISRN Neurol. 2012; 2012: 575168.

- 13 Awaad Y, Tayem H, Munoz S, Ham S, Michon AM, Awaad R (2003): Functional assessment following intrathecal baclofen therapy in children with spastic cerebral palsy. In: *J Child Neurol*. 2003 Jan; 18(1): 26-34.
- 14 Becker R, Benes L, Sure U, Hellwig D, Bertalanffy H (2000): Intrathecal baclofen alleviates autonomic dysfunction in severe brain injury. In: *J Clin Neurosci*. 2000 Jul; 7(4): 316-319.
- 15 Belverud S, Mogilner A, Schuldner M (2008): Intrathecal pumps. In: *Neurotherapeutics*. 2008 Jan; 5(1): 114-122. Review.
- 16 Ben Smail D, Peskine A, Roche N, Mailhan L, Thiébaud I, Bussel B (2006): Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients. In: *Mult Scler*. 2006 Feb; 12(1): 101-103.
- 17 Bernuz B, Assier H, Bissériex H, Thiebaut JB, Rech C, Schnitzler A (2012): Intrathecal baclofen pump: a foreign-body reaction case report and its solution. In: *J Rehabil Med*. 2012 Feb; 44(2): 184-185.
- 18 Borowski A, Littleton AG, Borkhuu B, Presedo A, Shah S, Dabney KW, Lyons S, McMannus M, Miller F (2010): Complications of intrathecal baclofen pump therapy in pediatric patients. In: *J Pediatr Orthop*. 2010 Jan-Feb; 30(1): 76-81.
- 19 Borowski A, Shah SA, Littleton AG, Dabney KW, Miller F (2008): Baclofen pump implantation and spinal fusion in children: techniques and complications. In: *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Aug 15; 33(18): 1995-2000.
- 20 Borrini L, Bensmail D, Thiebaut JB, Hugeron C, Rech C, Jourdan C (2014): Occurrence of adverse events in long-term intrathecal baclofen infusion: a 1-year follow-up study of 158 adults. In: *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Jun; 95(6): 1032-1038.
- 21 Boviatsis EJ, Kouyialis AT, Boutsikakis I, Korfiatis S, Sakas DE (2004): Infected CNS infusion pumps. Is there a chance for treatment without removal? In: *Acta Neurochir (Wien)*. 2004 May; 146(5): 463-467.
- 22 Boviatsis EJ, Kouyialis AT, Korfiatis S, Sakas DE (2005): Functional outcome of intrathecal baclofen administration for severe spasticity. In: *Clin Neurol Neurosurg*. 2005 Jun; 107(4): 289-295.
- 23 Brazenor GA (1987): Long term intrathecal administration of morphine: a comparison of bolus injection via reservoir with continuous infusion by implanted pump. In: *Neurosurgery*. 1987 Oct; 21(4): 484-491.
- 24 Brennan PM, Whittle IR (2008): Intrathecal baclofen therapy for neurological disorders: a sound knowledge base but many challenges remain. In: *Br J Neurosurg*. 2008 Aug; 22(4): 508-519.

- 25 Brill S, Gurman GM, Fisher A (2003): A history of neuraxial administration of local analgesics and opioids. In: *Eur J Anaesthesiol.* 2003 Sep; 20(9): 682-689.
- 26 Campbell WM, Ferrel A, McLaughlin JF, Grant GA, Loeser JD, Graubert C, Bjornson K (2002): Long-term safety and efficacy of continuous intrathecal baclofen. In: *Dev Med Child Neurol.* 2002 Oct; 44(10): 660-665.
- 27 Codman Johnson & Johnson (2012): Materialien vom Workshop der Firma Codman Johnson & Johnson vom 27.-29. 09. 2012 in Hamburg
- 28 Coffey RJ, Burchiel K (2002): Inflammatory mass lesions associated with intrathecal drug infusion catheters: report and observations on 41 patients. In: *Neurosurgery.* 2002 Jan; 50(1): 78-87.
- 29 Cooper JF, Harbert JC (1975): Endotoxin as a cause of aseptic meningitis after radionuclide cisternography. In: *J Nucl Med.* 1975 Sep; 16(9): 809-813.
- 30 Cooper JF, Thoma LA (2002): Screening extemporaneously compounded intraspinal injections with the bacterial endotoxins test. In: *Am J Health Syst Pharm.* 2002 Dec 15; 59(24): 2426-2433.
- 31 Dastgir A, Ranalli NJ, MacGregor TL, Aldana PR (2015): Baclofen pump catheter leakage after migration of the abdominal catheter in a pediatric patient with spasticity. In: *J Neurosurg Pediatr.* 2015 Sep; 16(3): 335-339.
- 32 Devine O, Harborne A, Lo WB, Weinberg D, Ciras M, Price R (2016): Unusual placement of intrathecal baclofen pumps: report of two cases. In: *Acta Neurochir (Wien).* 2016 Jan; 158(1): 167-170.
- 33 Dralle D, Müller H, Zierski J, Klug N (1985): Intrathecal baclofen for spasticity. In: *Lancet.* 1985 Nov 2; 2(8462): 1003.
- 34 Duarte RV, Raphael JH, Haque MS, Southall JL, Ashford RL (2012): A predictive model for intrathecal opioid dose escalation for chronic non-cancer pain. In: *Pain Physician.* 2012 Sep-Oct; 15(5): 363-369.
- 35 Duse G, Davià G, White PF (2009): Improvement in psychosocial outcomes in chronic pain patients receiving intrathecal morphine infusions. In: *Anesth Analg.* 2009 Dec; 109(6): 1981-1986.
- 36 Ethans K (2007): Intrathecal baclofen therapy: indications, pharmacology, surgical implant, and efficacy. In: *Acta Neurochir Suppl.* 2007; 97(Pt 1): 155-162.
- 37 Francisco GE, Hu MM, Boake C, Ivanhoe CB (2005): Efficacy of early use of intrathecal baclofen therapy for treating spastic hypertonia due to acquired brain injury. In: *Brain Inj.* 2005 May; 19(5): 359-364.

- 38 Freye E, Latasch L (2003): Toleranzentwicklung unter Opioidgabe – Molekulare Mechanismen und klinische Bedeutung. In: *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2003 Jan; 38(1): 14-26.
- 39 Gerszten PC, Albright AL, Barry MJ (1997): Effect on ambulation of continuous intrathecal baclofen infusion. In: *Pediatr Neurosurg.* 1997 Jul; 27(1): 40-44.
- 40 Gerszten PC, Albright AL, Johnstone GF (1998): Intrathecal baclofen infusion and subsequent orthopedic surgery in patients with spastic cerebral palsy. In: *J Neurosurg.* 1998 Jun; 88(6): 1009-1013.
- 41 Gooch JL, Oberg WA, Grams B, Ward LA, Walker ML (2003): Complications of intrathecal baclofen pumps in children. In: *Pediatr Neurosurg.* 2003 Jul; 39(1): 1-6.
- 42 Haranhalli N, Anand D, Wisoff JH, Harter DH, Weiner HL, Blate M, Roth J (2011): Intrathecal baclofen therapy: complication avoidance and management. In: *Childs Nerv Syst.* 2011 Mar; 27(3): 421-427.
- 43 Hassenbusch SJ, Paice JA, Patt RB, Bedder MD, Bell GK (1997): Clinical realities and economic considerations: economics of intrathecal therapy. In: *J Pain Symptom Manage.* 1997 Sep; 14(3 Suppl): S36-48.
- 44 Hassenbusch SJ, Portenoy RK, Cousins M, Buchser E, Deer TR, Du Pen SL, Eisenach J, Follett KA, Hildebrand KR, Krames ES, Levy RM, Palmer PP, Rathmell JP, Rauck RL, Staats PS, Stearns L, Willis KD (2004): Polyanalgesic consensus conference 2003: an update on the management of pain by intraspinal drug delivery – report of an expert panel. In: *J Pain Symptom Manage.* 2004 Jun; 27(6): 540-563.
- 45 Huh B, Roldan CJ (2016): Magnetic fields and intrathecal pump malfunction. In: *Am J Emerg Med.* 2016 Jan; 34(1): 115.e5-115.e6.
- 46 Jagatsinh Y (2009): Intrathecal baclofen: Its effect on symptoms and activities of daily living in severe spasticity due to spinal cord injuries: A pilot study. In: *Indian J Orthop.* 2009 Jan; 43(1): 46-49.
- 47 Kheder A, Nair KPS (2012): Spasticity: pathophysiology, evaluation and management. In: *Pract Neurol.* 2012 Oct; 12(5): 289-298.
- 48 Leavens ME, Hill CS Jr, Cech DA, Weyland JB, Weston JS (1982): Intrathecal and intraventricular morphine for pain in cancer patients: initial study. In: *J Neurosurg.* 1982 Feb; 56(2): 241-245.
- 49 Malheiro L, Gomes A, Barbosa P, Santos L, Sarmiento A (2015): Infectious complications of intrathecal drug administration systems for spasticity and chronic pain: 145 patients from a tertiary care center. In: *Neuromodulation.* 2015 Jul; 18(5): 421-427.

- 50 Maugans TA (2010): Intracranial migration of a fractured intrathecal catheter from a baclofen pump system: case report and analysis of possible causes. In: Neurosurgery. 2010 Feb; 66(2): 319-322.
- 51 Medtronic, Inc. (2009): Medtronic. SYNCHROMED® II. Programmierbare Pumpen: Implantationsanleitung.
- 52 Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Brunner RC, Hadley MN (2001): Intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke. In: Stroke. 2001 Sep; 32(9): 2099-2109.
- 53 Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Law C, Grabb P, Hadley MN (2001): Continuously infused intrathecal baclofen over 12 months for spastic hypertonia in adolescents and adults with cerebral palsy. In: Arch Phys Med Rehabil. 2001 Feb; 82(2): 155-161.
- 54 Müller H (1992): Treatment of severe spasticity: results of multi-center trial conducted in Germany involving the intrathecal infusion of baclofen by an implantable drug delivery system. In: Dev Med Child Neurol. 1992; 34: 739-745.
- 55 Murakami M, Hirata Y, Kuratsu J (2012): Paradoxical worsening of spasticity and pain in the lower extremities after increasing the dose of intrathecal baclofen – case report. In: Neuromodulation. 2012 Jan-Feb. 15(1): 39-40.
- 56 Murphy MM, Skouvaklis DE, Amadeo RJJ, Haberman C, Brazier DH, Cousins MJ (2006): Intrathecal catheter granuloma associated with isolated baclofen infusion. In: Anesth Analg. 2006 Mar; 102(3): 848-852.
- 57 Natale M, Mirone G, Rotondo M, Moraci A (2012): Intrathecal baclofen therapy for severe spasticity: Analysis on a series of 112 consecutive patients and future perspectives. In: Clin Neurol Neurosurg. 2012 May; 114(4): 321-325.
- 58 North RB, Cutchis PN, Epstein JA, Long DM (1991): Spinal cord compression complicating subarachnoid infusion of morphine: case report and laboratory experience. In: Neurosurgery. 1991 Nov; 29(5): 778-784.
- 59 Ochs, Günther (2004): Die Behandlung der schweren Spastizität. Baclofen intrathecal – Botulinumtoxin. Leitfaden für die praktische Anwendung. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag. Stuttgart. S. 61.
- 60 Paice JA, Penn RD, Schott S (1996): Intraspinale morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study. In: J Pain Symptom Manage. 1996 Feb; 11(2): 71-80.
- 61 Penn RD, Kroin JS (1984): Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. In: Lancet. 1984 May; 1(8385): 1078.

- 62 Penn RD, Savoy SM, Corcos D, Latash M, Gottlieb G, Parke B, Kroin JS (1989): Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. In: *N Engl J Med*. 1989 Jun 8; 320(23): 1517-1521.
- 63 Pope JE, Deer TR (2015): Intrathecal drug delivery for pain: a clinical guide and future directions. In: *Pain Manag*. 2015; 5(3): 175-183.
- 64 Rauck R, Deer T, Rosen S, Padda G, Barsa J, Dunbar E, Dwarakanath G (2013): Long-term follow-up of a novel implantable programmable infusion pump. In: *Neuromodulation*. 2013 Mar-Apr; 16(2): 163-167.
- 65 Rémy-Néris O, Tiffreau V, Bouilland S, Bussel B (2003): Intrathecal baclofen in subjects with spastic hemiplegia: assessment of the antispastic effect during gait. In: *Arch Phys Med Rehabil*. 2003 May; 84(5): 643-650.
- 66 Rhee SM, Choi EJ, Lee PB, Nahm FS (2012): Catheter obstruction of intrathecal drug administration system -a case report-. In: *Korean J Pain*. 2012 Jan; 25(1): 47-51.
- 67 Rico RC, Hobika GH, Avellanosa AM, Trudnowski RJ, Rempel J, West CR (1982): Use of intrathecal and epidural morphine for pain relief in patients with malignant diseases: a preliminary report. In: *J Med*. 1982; 13(3): 223-231.
- 68 Riordan J, Murphy P (2015): Intrathecal pump: an abrupt intermittent pump failure. In: *Neuromodulation*. 2015 Jul; 18(5): 433-435.
- 69 Ruan X (2007): Drug-related side effects of long-term intrathecal morphine therapy. In: *Pain Physician*. 2007 Mar; 10(2): 357-366. Review.
- 70 Schiess MC, Oh IJ, Stimming EF, Lucke J, Acosta F, Fisher S, Simpson RK (2011): Prospective 12-month study of intrathecal baclofen therapy for poststroke spastic upper and lower extremity motor control and functional improvement. In: *Neuromodulation*. 2011 Jan; 14(1): 38-45.
- 71 Shrestha P, Malla H, Pant B, Taira T (2011): Intrathecal baclofen therapy in severe head injury, first time in Nepal, a technique suitable for underdeveloped countries. In: *Asian J Neurosurg*. 2011 Jan; 6(1): 49-51.
- 72 Singh M, Cugati G, Singh P, Singh AK (2012): Programmable morphine pump (an intrathecal drug delivery system) – A promising option for pain relief and palliation in cancer patients. In: *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2012 Jan-Mar; 33(1): 58-59.
- 73 Sylvester RK, Lindsay SM, Schauer C (2004): The conversion challenge: from intrathecal to oral morphine. In: *Am J Hosp Palliat Care*. 2004 Mar-Apr; 21(2): 143-147.
- 74 Tomycz ND, Ortiz V, Moossy JJ (2010): Simultaneous intrathecal opioid pump and spinal cord stimulation for pain management: analysis of

- 11 patients with failed back surgery syndrome. In: *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2010 Dec; 24(4): 374-383.
- 75 Tricumed Medizintechnik GmbH (2008): tricumed. Implantierbare Infusionspumpen mit konstanter Flussrate. IP2000V. IP1000V. Gebrauchsanweisung.
- 76 Ucar T, Kazan S, Turgut U, Samanci NK (2011): Outcomes of intrathecal baclofen (ITB) therapy in spasticity. In: *Turk Neurosurg.* 2011 Jan; 21(1): 59-65.
- 77 Uchiyama T, Nakanishi K, Fukawa N, Yoshioka H, Murakami S, Nakano N, Kato A (2012): Neuromodulation using intrathecal baclofen therapy for spasticity and dystonia. In: *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2012; 52(7): 463-469.
- 78 Van Hilten BJ, van de Beek WJ, Hoff JI, Voormolen JH, Delhaas EM (2000): Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. In: *N Engl J Med.* 2000 Aug 31; 343(9): 625-630.
- 79 Varhabhatla NC, Zuo Z (2012): Rising complication rates after intrathecal catheter and pump placement in the pediatric population: analysis of national data between 1997 and 2006. In: *Pain Physician.* 2012 Jan-Feb; 15(1): 65-74.
- 80 Vender JR, Hester S, Waller JL, Rekito A, Lee MR (2006): Identification and management of intrathecal baclofen pump complications: a comparison of pediatric and adult patients. In: *J Neurosurg.* 2006 Jan; 104(1 Suppl): 9-15.
- 81 Ward A, Hayden S, Dexter M, Scheinberg A (2009): Continuous intrathecal baclofen for children with spasticity and/or dystonia: Goal attainment and complications associated with treatment. In: *J Paediatr Child Health.* 2009 Dec; 45(12): 720-726.
- 82 Wunderlich CA, Krach LEC (2006): Gram-negative meningitis and infections in individuals treated with intrathecal baclofen for spasticity: a retrospective study. In: *Dev Med Child Neurol.* 2006 Jun; 48(6): 450-455.
- 83 Yaksh TL, Hassenbusch S, Burchiel K, Hildebrand KR, Page LM, Coffey RJ (2002): Inflammatory masses associated with intrathecal drug infusion: a review of preclinical evidence and human data. In: *Pain Med.* 2002 Dec; 3(4): 300-312.
- 84 Yaksh TL, Horais KA, Tozier NA, Allen JW, Rathbun M, Rossi SS, Sommer C, Meschter C, Richter PJ, Hildebrand KR (2003): Chronically infused intrathecal morphine in dogs. In: *Anesthesiology.* 2003 Jul; 99(1): 174-187. [18-26]

- 85 Yaksh TL, Kohl RL, Rudy TA (1977): Induction of tolerance and withdrawal in rats receiving morphine in the spinal subarachnoid space. In: Eur J Pharmacol. 1977 Apr 7; 42(3): 275-284.
- 86 Yaksh TL, Rudy TA (1976): Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. In: Science. 1976 Jun 25; 192(4246): 1357-1358.
- 87 Zdolsek HA, Olesch C, Antolovich G, Reddihough D (2011): Intrathecal baclofen therapy: benefits and complications. In: J Intellect Dev Disabil. 2011 Sep; 36(3): 207-2013.

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Matthias Morgalla durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Matthias Morgalla.

Die Datensammlung und Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Matthias Morgalla verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 02. 11. 2017

Danksagung

Großer Dank gebührt zu allererst Prof. Dr. med. Matthias Morgalla, der diese Arbeit ins Leben gerufen hat, der an mich geglaubt und mir die Möglichkeit gegeben hat, an so einem interessanten Thema und Fachgebiet zu arbeiten. Außerdem war er mir der beste Doktorvater, den man sich wünschen kann. Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich immer unterstützt und mich auf meinem Weg während des Studiums und der Erarbeitung der Dissertation begleitet hat. Ebenso möchte ich meiner Freundin Veronika Riemlová danken, die mir immer aufmerksam zugehört hat und immer hilfsbereit war. Ein großer Dank gebührt ihr für ihre unermüdlichen Korrekturen und Hilfestellungen.