

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen  
Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik  
(Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie,  
Sozialpädiatrie)

**Intrathekale Baclofentherapie in der Frührehabilitation  
bei Kindern und Jugendlichen mit postneonatal  
erworbener hypoxisch-ischämischer Encephalopathie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Zeches-Kansy, Caroline Anne Josette**

**2020**

Dekan: Professor Dr. I. B. Authenrieth  
1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Staudt  
2. Berichterstatter: Professor Dr. U. Ziemann

Tag der Disputation: 28. Januar 2020

## Den Patienten und ihren Familien

„Nicht behindert zu sein ist wahrlich kein Verdienst,  
sondern ein Geschenk,  
das jedem von uns jederzeit genommen werden kann.“

(aus der Weihnachtsansprache des ehem. Bundespräsidenten Dr. Richard v. Weizsäcker (†)  
am 24.12.1987; Wandspruch in der Abteilung für Neuropädiatrie, Schön Klinik Vogtareuth)

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VIII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IX</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Vorbemerkungen .....	1
1.2. Hypoxisch-ischämische Encephalopathie .....	1
1.2.1. Schädigendes Ereignis .....	1
1.2.2. Pathophysiologie der hypoxisch-ischämischen Encephalopathie ...	2
1.2.2.1. Schädigung durch Anoxie / Ischämie und Reperfusion .....	2
1.2.2.2. Schädigungsmuster der hypoxisch-ischämischen Encephalopathie	3
1.2.3. Akuter Krankheitsverlauf und Behandlung .....	4
1.3. Pädiatrisch-neurologische Frührehabilitation .....	5
1.3.1. Aufgaben der neuropädiatrischen Frührehabilitation .....	5
1.3.2. Klinisches Bild zu Beginn der Frührehabilitation .....	6
1.3.3. Behandlungsschwerpunkte bei Kindern mit HIE .....	7
1.3.3.1. Bewusstseinsstörung .....	7
1.3.3.2. Hypertone Bewegungsstörung .....	9
1.3.3.3. Vegetative Dysregulation .....	11
1.3.3.4. Schmerzen .....	12
1.3.3.5. Epilepsie .....	12
1.3.3.6. Pädiatrisch-internistische Probleme in der Frührehabilitation .....	13
1.3.4. Medikamente in der neurologischen Frührehabilitation .....	14
1.4. Intrathekale Baclofentherapie (ITB) .....	16
1.4.1. Wirkungsweise und pharmakologische Eigenschaften von Baclofen	16
1.4.2. Intrathekale Baclofen-Testung .....	17
1.4.3. Implantation des Pumpensystems, verfügbare Pumpenmodelle .....	18
1.4.4. Komplikationen durch das implantierte Pumpensystem .....	20
1.4.5. Nebenwirkungen der intrathekalen Baclofentherapie .....	21
1.4.6. Wirkungen der intrathekalen Baclofentherapie bei pädiatrischer HIE	22
1.4.6.1. ITB-Wirkung bei Spastik und Dystonie .....	22
1.4.6.2. ITB-Wirkung bei vegetativer Dysregulation .....	23
1.4.7. Veränderungen der oralen Medikation während der ITB .....	23
1.4.8. Veränderungen der Bewusstseinslage während der ITB .....	23

1.4.9. Zeitpunkt der Pumpenimplantation nach hypoxischem Ereignis .....	25
1.5. Bisherige Erfahrungen mit ITB an der Schön Klinik Vogtareuth .....	25
1.6. Fragestellungen der vorliegenden Arbeit .....	26
<b>2. Patienten und Methoden .....</b>	<b>28</b>
2.1. Einschlusskriterien .....	28
2.2. Erhebung der Patientendaten .....	29
2.2.1. Patienten und Diagnosen .....	29
2.2.2. Intrathekale Testung und Implantation des Pumpensystems .....	32
2.2.2.1. Intrathekale Baclofentestung .....	32
2.2.2.2. Daten zu Implantation und verwendeten Pumpenmodellen .....	32
2.2.2.3. Komplikationen und Nebenwirkungen der ITB .....	32
2.2.3. Daten zur Wirkung der intrathekalen Baclofentherapie .....	33
2.2.3.1. Bewertung der ITB-Wirkungen durch das Behandlungsteam .....	33
2.2.3.2. Bewertung der motorischen Fähigkeiten vor und während der ITB ..	34
2.2.3.3. Beurteilung der ITB-Wirkung auf die vegetative Regulation und Unruhezustände / Schmerzen .....	35
2.2.4. Medikamentenverläufe vor / während der ITB .....	36
2.2.5. Beurteilung der Bewusstseinslage vor / während der ITB .....	39
2.2.5.1. Einteilung in Vigilanzzustände .....	39
2.2.5.2. Koma-Remissions-Skala .....	40
2.2.5.3. Bewertung der Bewusstseinslage vor / während der ITB .....	41
2.3. Analyse und Darstellung der erhobenen Daten .....	41
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>42</b>
3.1. Patientendaten, Diagnosen und klinische Befunde .....	42
3.1.1. Patienten und hypoxische Ereignisse .....	42
3.1.2. Diagnosen / klinische Befunde .....	43
3.1.2.1. Vorerkrankungen .....	43
3.1.2.2. Klinische Befunde zu Beginn der Frührehabilitation .....	43
3.1.3. Cerebrale Bildgebung .....	44
3.2. Intrathekale Baclofen-Testung: Methoden, Komplikationen .....	45
3.3. Implantation des Pumpensystems, Komplikationen .....	46
3.3.1. Zeitpunkt der Implantation, Pumpentypen .....	46
3.3.2. Komplikationen nach der Pumpenimplantation .....	47
3.3.2.1. Anzahl und Art der Komplikationen .....	47
3.3.2.2. Analyse möglicher Risikofaktoren für Komplikationen .....	48

3.3.2.3. Verlauf nach komplikationsbedingter Explantation .....	51
3.4. Klinischer Verlauf während der intrathekalen Baclofentherapie .....	52
3.4.1. Hypertone Bewegungsstörung .....	52
3.4.1.1. Wirkung der ITB auf Spastik und Dystonie .....	52
3.4.1.2. Körpermotorische Fähigkeiten während der ITB .....	54
3.4.1.3. Muskuläre Kontrakturen / neuroorthopädische Maßnahmen .....	55
3.4.2. Vegetative Dysregulation / Unruhe / Schmerzen .....	56
3.4.3. Nebenwirkungen der ITB .....	57
3.4.4. Medikamente nach der Implantation des Pumpensystems .....	58
3.4.4.1. Intrathekale und orale Baclofendosis .....	59
3.4.4.2. Medikamente zur Senkung des Muskeltonus .....	61
3.4.4.3. Medikamente bei vegetativer Dysregulation .....	61
3.4.4.4. Medikamente bei Unruhezuständen .....	62
3.4.4.5. Medikamente bei Schmerzen .....	63
3.4.4.6. Bedarfsmedikation .....	64
3.4.4.7. Dosisverlauf der am häufigsten verabreichten Medikamente .....	65
3.4.4.8. Verläufe der Medikamentengaben bei den Patienten .....	66
3.4.5. Vigilanz und Wahrnehmungsfähigkeit .....	68
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>72</b>
4.1. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse .....	72
4.2. Interpretation der Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur .....	75
4.2.1. Kontext der vorliegenden Arbeit .....	75
4.2.2. Auswirkungen der ITB auf die Motorik .....	76
4.2.3. Auswirkungen der ITB auf vegetative Dysregulation / Unruhe / Schmerzen .....	77
4.2.4. Medikamentenverläufe während der ITB .....	78
4.2.5. Komplikationen und Nebenwirkungen .....	78
4.2.6. Veränderungen der Vigilanz .....	80
4.3. Schwächen der vorliegenden Arbeit .....	82
4.4. Schlussfolgerungen und Ausblick .....	86
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>89</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>91</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>105</b>
<b>8. Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>106</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>107</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Vereinfachte Darstellung der ischämischen Schädigung des Neurons .....	2
Abb. 2: Muskelhypertonie und häufigste Kontrakturen bei Kindern nach Ertrinkungsunfällen .....	9
Abb. 3: Implantiertes Pumpensystem: Lage von Pumpe / Katheter .....	18
Abb. 4: Gasdruckpumpe .....	19
Abb. 5: Elektronische Pumpe .....	19
Abb. 6: Diagnosen bei 99 Patienten mit ITB bis zum Stichdatum 31.12.07 .....	28
Abb. 7: Auswahl geeigneter Fälle für die vorliegende Studie .....	29
Abb. 8: Alter der Patienten beim hypoxischen Ereignis .....	42
Abb. 9: Hypoxische Ereignisse bei den 46 Patienten .....	43
Abb. 10: Alter der 46 Patienten bei der Implantation des Pumpensystems .....	46
Abb. 11: Zeitpunkte der Implantation nach dem hypoxischen Ereignis .....	46
Abb. 12: Zeitpunkte der Entlassung nach der Pumpenimplantation .....	47
Abb. 13: Behandlungsbedürftige Komplikationen, Revisionen, Explantationen / Jahr .....	48
Abb. 14: Behandlungsbedürftige Komplikationen, Revisionen, Explantationen / Altersgruppe .....	49
Abb. 15: Patient mit Spastik / Opisthotonus .....	52
Abb. 16: ITB-Wirkung auf den muskulären Hypertonus .....	52
Abb. 17: ITB-Wirkung auf die Dystonie .....	53
Abb. 18: Verlauf der Dystonie während der ITB .....	53
Abb. 19: Körpermotorische Fähigkeiten vor / während ITB in Anlehnung an GMFCS .....	54
Abb. 20: Neuroorthopädische Komplikationen .....	55
Abb. 21: Patientin mit vegetativer Krise .....	56
Abb. 22: ITB-Wirkung bei vegetativer Dysregulation / Zuständen mit Unruhe / Schmerzen .....	57
Abb. 23: Anfallsaktivität während der ITB .....	58
Abb. 24: Dosis des intrathekalen Baclofens in den ersten 8 Wochen nach ITB-Beginn .....	59
Abb. 25: Synopsis der Medikamentendosierungen von der 8. Woche vor bis zur 12. Woche nach der Implantation .....	60
Abb. 26: Dosierungen weiterer Sedativa von der 8. Woche vor bis zur 12. Woche nach der Implantation .....	63
Abb. 27: Dosisverläufe häufig verabreichter Medikamente vor / während ITB .....	65
Abb. 28: Anzahl verabreichter Medikamente / Patient .....	66
Abb. 29: Anzahl verabreichter Medikamente / Patient bei den Patienten mit postoperativ vollständig abgesetzten Medikamenten .....	66
Abb. 30: Anzahl verabreichter Medikamente / Patient bei den Patienten, bei denen innerhalb von 12 Wochen nicht alle Medikamente abgesetzt wurden .....	67
Abb. 31: Vigilanzstadien in Behandlungsverlauf .....	68
Abb. 32: Werte auf der Koma-Remissions-Skala (KRS) vor / während ITB .....	68
Abb. 33: Vigilanzveränderung in der Einschätzung durch das Behandlungsteam ....	69

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Indikationen häufig eingesetzter Medikamente in der Frührehabilitation ....	14
Tab. 2: Wirkungen / Nebenwirkungen der wichtigsten Medikamente in der Frührehabilitation .....	15
Tab. 3: Überblick der Patienten der vorliegenden Studie in chronologischer Reihenfolge der Implantation .....	30
Tab. 4: Übersicht Komplikationen / operative Revisionen / Explantationen .....	47
Tab. 5: Komplikationen, operative Revisionen, Explantationen bei verschiedenen Pumpenhöhen .....	50
Tab. 6: Nebenwirkungen der ITB .....	57
Tab. 7: Zusätzlich bei Bedarf verabreichte Medikamente .....	64
Tab. 8: Zeitliche Abfolge bei den sechs Patienten mit normalisiertem Bewusstsein.	70

## Abkürzungsverzeichnis

AED	Antiepileptic drug(s)
ARAS	Aufsteigendes Retikuläres Aktivierendes System
Bac	Baclofen
Bed	„Bedarfsmedikament“
Chlh	Chloralhydrat
Chlp	Chlorprothixen
Cld	Clonidin
Ciz	Clorazepat
CP	Cerebralparese
CPR	Cardio-pulmonale Reanimation
DZP	Diazepam
DWI	Diffusion weighed imaging
EEG	Elektroencephalogramm
EMCS	Emerging from minimal conscious state
Epil.	Epilepsie
FR	Frührehabilitation
Fta	Fentanyl
GABA	Gamma-Amino-Butyric Acid (Gamma-Amino-Buttersäure)
GMFCS	Gross Motor Function Classification System
HE	Hypoxisches Ereignis
HIE	Hypoxisch-ischämische Encephalopathie
ICF	International Classification of Function, Disability and Health
ITB	Intrathekale Baclofentherapie
Ket	Ketamin
KRS	Koma-Remissions-Skala (nach v. Wild)
Lmp	Levomepromazin
MCS	Minimal conscious state
MDZ	Midazolam
mg/kg/d	Milligramm pro kg Körpergewicht und Tag
µg/d	Mikrogramm pro Tag
µg/kg/d	Mikrogramm pro kg Körpergewicht und Tag
Mo	Morphin
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NW	Nebenwirkung(en)
PEG/PEJ	Percutane endoskopisch angelegte Gastrostomie/Gastro-Jejunostomie
PET	Positronenemissionstomografie
Pirt	Pititramid
Propr	Propranolol
PSH	Paroxysmal sympathetic hyperactivity
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SMB	Syndrom minimalen Bewusstseins
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren
SRW	Syndrom reaktionsloser Wachheit
TAD	Tricyclische Antidepressiva
Tiz	Tizanidin
TZP	Tetrazepam
W	Erwachen
WHO	World Health Organisation

## **1. Einleitung**

### **1.1. Vorbemerkungen**

Im Fachzentrum für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie der Schön Klinik Vogtareuth (ehemals „Behandlungszentrum Vogtareuth“) werden seit der Gründung 1985 Kinder und Jugendliche mit allen Formen neurologischer Erkrankungen behandelt. Dazu gehört auch die neuropädiatrische Frührehabilitation bei Kindern und Jugendlichen mit ZNS-Schädigung. Teil der Behandlung kann die Implantation einer Medikamentenpumpe zur intrathekalen Baclofentherapie (ITB) sein. In der Abteilung werden Baclofenpumpen seit Juli 1986 bei Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen Diagnosen und Behandlungszielen implantiert, nicht nur bei prä-, peri- und neonatal erworbener Schädigung (Cerebralpareesen), sondern auch bei Patienten mit jenseits der Neonatalperiode erworbener hypoxisch-ischämischer Encephalopathie (HIE).

### **1.2. Hypoxisch-ischämische Encephalopathie**

#### **1.2.1. Schädigendes Ereignis**

Lebenskritische Notfälle sind im Kindes- und Jugendlichenalter mit ca. 750 bis 1000 außerklinischen kindlichen Reanimationen pro Jahr in Deutschland selten (48). Sie treten besonders häufig bei jungen Kindern bis 6 Jahre und bei diesen meistens im Zusammenhang mit einer respiratorischen Ursache auf (49, 113).

Im Kleinkindalter stehen Ertrinkungsunfälle im Vordergrund (bei 44 % der 1- bis 5-jährigen (49)). In allen Altersgruppen führen daneben andere Zustände mit respiratorischem (z. B. Aspiration, Infektion, Asphyxie / Strangulation, Apnoen / plötzlicher Kindstod) oder circulatorischem Versagen (z. B. cardiale Arrhythmien / Arreste, Hypovolämie, Anaphylaxie), bzw. neurologische Ursachen (Status epilepticus, Drogenabusus, ZNS-Traumata oder –Infektionen) oder Intoxikationen zum Atem-Kreislaufstillstand (48, 49, 118, 169).

1,9 bis 8,6 % der Kinder und Jugendlichen nach cardiopulmonaler Reanimation (CPR) überleben bis zu ihrer Krankenhausentlassung, bei 67 bis 83 % davon liegen schwerwiegende neurologische Folgeschäden vor (15, 118, 145, 169).



Die akute hypoxisch-ischämische Encephalopathie entsteht nach der Wiederherstellung von Blutkreislauf und Oxygenierung als Teil des Post-cardiac-arrest-Syndroms, das Folge der Ischämie und der Prozesse im Rahmen der Wiederherstellung der Durchblutung ist (58, 111). Im Gehirn ist eine Reperfusion oftmals nicht in allen Bereichen möglich („no-reflow“-Phänomen), bedingt durch thrombotische Obturationen kleinerer Gefäße, die Schädigung der Gefäßwand, die Einengung des Lumens durch das umgebende Gewebsödem und eine veränderte Blutviskosität (33, 71, 170). Die Autoregulation der Hirnarterien ist weitgehend gestört (149).

#### **1.2.2.2. Schädigungsmuster der hypoxisch-ischämischen Encephalopathie**

Ausmaß und Lokalisation der Hirnschädigungen sind abhängig von der Dauer der Hypoxie / Ischämie und dem Alter der Patienten. Im ersten Lebensjahr sind zunächst die Basalganglien und die Marklager geschädigt, der zentrale Kortex und die Thalami erst bei länger andauernder Ischämie (20, 37). Bei älteren Kindern und Adoleszenten finden sich primär Schädigungen der Basalganglien, Thalami, posterioren Schenkel der Capsulae internae, des Cortex (Centralregion, Sehrinde, diffus), der Hippocampi, der Kleinhirnhemisphären, eventuell des Hirnstamms (71, 72).

Dem Konzept der selektiven Vulnerabilität zufolge treten die Schädigungen insbesondere in jenen Regionen auf, die:

1. besonders stoffwechselaktiv sind und somit einen höheren Sauerstoff- und Energieverbrauch aufweisen (20, 37, 73, 75),
2. auf Grund von Besonderheiten ihrer Gefäßversorgung bei einer Minderdurchblutung am schlechtesten durchblutet sind (73, 106).

Ad 1.: Während der Hirnreifung finden bei Kindern und Jugendlichen stoffwechselintensive Prozesse statt, darunter plastische Umbauten der Synapsen, die Apoptose überzähliger Neurone und die Myelinisierung, die von einer intensiven Vaskularisation begleitet ist (75). Die Myelinisierung im Bereich der Projektionsbahnen und Kommissuren findet größtenteils in den ersten beiden Lebensjahren statt, ein kleiner Teil, betreffend die Assoziationsbahnen, dauert noch bis in die dritte Lebensdekade an (142). Darüber hinaus besteht in allen

Altersstufen ein hoher Stoffwechselumsatz in den Basalganglien und im primär sensomotorischen Cortex (73). Die o. g. alterstypischen Schädigungsmuster reflektieren somit die alterstypisch regionale Verteilung des jeweils höchsten Energieverbrauchs und der daraus resultierenden besonderen Vulnerabilität gegenüber einer Ischämie (75, 142).

Ad 2.: Zu einer in kurzer Zeit ausgeprägten Unterversorgung des Gewebes bei einer Hypoxie kann es in den Grenzzonen („Wasserscheiden“) der arteriellen Gefäßversorgungen kommen. Die corticalen Grenzzonen befinden sich zwischen den Versorgungsgebieten der Aa. cerebri anteriores, mediae und posteriores, die inneren Grenzzonen in der Tiefe der Marklager zwischen den oberflächlichen und tiefen Perfusionssystemen der großen Arterien (106). Die häufig auftretenden Schädigungsmuster im Bereich der Basalganglien, der Thalami, der Capsulae internaе (v. a. hintere Schenkel) und der umgebenden Marklager entsprechen dem Versorgungsgebiet der lenticulostriatalen Arterien, die Endstromgebiete („letzte Wiesen“) versorgen und als längliche, schmale Arterien eine erhöhte Anfälligkeit für Thrombembolien und Blutungen aufweisen (73).

In der cerebralen Bildgebung lassen sich die o. g. alterstypischen Schädigungsmuster nachweisen: In den ersten 12 bis 24 Stunden nach einem hypoxischen Ereignis kann im Diffusions-gewichteten MRT (DWI) ein cytotoxisches Hirnödem als Ausdruck der ischämischen Zellschädigung erkennbar sein. Bei Kindern beginnt dieses häufig in den Nuclei lentiformes, in den Thalami und in den Marklagern, bei Adoleszenten und Erwachsenen in den Basalganglien, Kleinhirnhemisphären und im Kortex (v. a. occipital und in der Zentralregion). Im Verlauf kann es zur globalen Ausbreitung kommen (47, 71). Nach 1 bis 2 Tagen können Zeichen der laminären corticalen Nekrose als T2W-hyperintense „tram ways“ an der Mark-Rinden-Grenze feststellbar sein, insbesondere an den Grenzzonen der cerebralen Durchblutung, meist zuerst in der Tiefe der Sulci und parasagittal. Eine globale Atrophie bildet sich nach 12 Tagen bis 3 Monaten aus (37, 47).

### **1.2.3. Akuter Krankheitsverlauf und Behandlung**

In der Akutbehandlungsphase am meist nach der hypoxisch-ischämischen Schädigung komatösen Patienten ist oberstes Ziel die Vermeidung sekundärer Hirnschädigungen. Häufige, potentiell zu cerebralen Sekundärschäden führende Komplikationen sind ein arterieller Hypotonus, ein Sauerstoffmangel, eine Hyperkapnie, Hyperglykämie oder Hyperthermie, seltener eine übermäßige intracranielle Druckerhöhung durch das Hirnödem (59, 111).

Bei 13 – 47 % der pädiatrischen Patienten treten nach einer CPR epileptische Anfälle auf, oftmals mit Status epilepticus oder subklinischen Anfällen (88). Sie sind Ausdruck der neuronalen Schädigung, können ihrerseits zu sekundären Hirnschäden führen und sind mit einer schlechteren neurologischen Erholung assoziiert (111).

### **1.3. Pädiatrisch-neurologische Frührehabilitation**

#### **1.3.1. Aufgaben der neuropädiatrischen Frührehabilitation**

Nach Abschluss der intensivmedizinischen Akutversorgung von Kindern und Jugendlichen mit einer schweren Hirnschädigung kann die Übernahme in die neuropädiatrische Frührehabilitation erfolgen. Dabei handelt es sich um die Phase B der pädiatrisch-neurologischen Rehabilitation, in Anlehnung an das für den Erwachsenenbereich durch die Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation 1995 veröffentlichte Stufenmodell (19). Sie erfolgt bei noch stark in ihrem Bewusstsein und ihren Körperfunktionen beeinträchtigten pädiatrischen Patienten, die mobilisiert werden können, jedoch nicht zur aktiven Mitarbeit fähig und die vollständig auf pflegerische Hilfe angewiesen sind. Ihre Vitalfunktionen sind stabil, chirurgische Interventionen sind nicht geplant und es bestehen keine invasiven Infektionen (19, 147, 172).

Übergeordnetes Behandlungsziel der neuropädiatrischen Frührehabilitation bei Kindern und Jugendlichen ist, sie ins „bewusste Leben“ zurück zu führen, mindestens jedoch ihren Gesundheitszustand zu stabilisieren und sekundäre Komplikationen zu verhindern. Darüber hinaus werden für jeden Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten der Frührehabilitation individuelle, alltagsrelevante und realistische Rehabilitationsziele formuliert. Seit der Einführung der

„International Classification of Function, Disability and Health“ (ICF) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für das Kindes- und Jugendalter finden dezidiert Aspekte der Struktur, Funktion, Aktivität, Partizipation und des Kontextes der Patienten Berücksichtigung. Vorrangige Bedeutung erhalten in diesem Verfahren die Bereiche Partizipation (d. h. Teilhabe des Kindes am Leben in seiner sozialen Umgebung) und Kontext (soziale / materielle Umweltfaktoren und personenbezogene Faktoren wie z. B. der Wille des Patienten). Dazu gehören auch die Planung der Versorgung nach der Frührehabilitation und ggf. palliativmedizinische Maßnahmen (19, 168, 172). Diese Prozesse sowie die Durchführung der Maßnahmen erfolgen durch das multidisziplinäre Behandlungsteam (Ärzte, Pflege, Therapeuten, Pädagogen, Sozialdienst, ggf. Lehrer) und unter Abstimmung mit den Patienten bzw. ihren Angehörigen (172).

### **1.3.2. Klinisches Bild zu Beginn der Frührehabilitation**

Typischerweise sind Patienten zu Beginn der neurologischen Frührehabilitation schwer bewusstseinsgestört und es bestehen weitere schwerste Hirnfunktionsstörungen (19). Es sind in der Regel folgende vier Komplexe betroffen:

1. Sinnesfunktionen („Input“),
2. Ausdrückbarkeit gegenüber der Umwelt („Output“),
3. vegetative Funktionen: Störung der zentralen Steuerung, häufig mit Herzrhythmusstörungen, Erbrechen / Diarrhö, massivem Schwitzen,
4. komplexe höhere Funktionen.

Meist liegt eine individuelle, kombinierte Symptomkonstellation aus diesen vier Komplexen vor, die sich zusätzlich gegenseitig bedingen. Medizinische Hauptprobleme sind häufig eine Bewusstseinsstörung, eine Bewegungsstörung, eine vegetative Dysregulation, epileptische Anfälle, Probleme mit der Ernährung und die Inkontinenz. Als typische Komplikationen im Verlauf können z. B. Infektionen, heterotope Ossifikationen und Decubiti auftreten (95). Eine Visusstörung kann entweder als corticale Amaurose durch hypoxisch-ischämische Schädigung der occipitalen Hirnrinde oder als vorübergehendes hypoxisches Retinopathie-Syndrom auftreten (112, 167).

### 1.3.3. Behandlungsschwerpunkte bei Kindern mit HIE

#### 1.3.3.1. Bewusstseinsstörung

Nach einer schweren akuten Hirnschädigung besteht bei den meisten Patienten zunächst eine Störung des Bewusstseins (111). Das Bewusstsein setzt sich aus Wachheit („wakefulness“) und Bewusstheit („awareness“) zusammen (91). Die Bewusstseinsstörung reflektiert die Schädigung jener Hirnstrukturen, welche die Wachheit und die Aufmerksamkeit beim Hirngesunden regulieren (111). Dazu gehört das Aufsteigende Retikuläre Aktivierungssystem (ARAS) im Hirnstamm, das im Zusammenspiel mit thalamischen Projektionsbahnen den Cortex aktiviert und so den Wachheitsgrad beeinflusst (107). Bei einer Störung der Bewusstheit liegt eine Störung cortico-corticaler und cortico-thalamo-corticaler Bahnen vor (91). Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Bewusstseinsstörung und der im funktionellen MRT nachweisbaren Konnektivität im Bereich des „default mode network“. Dabei handelt es sich um ein Netzwerk aus verschiedenen corticalen Arealen, die beim Gesunden in Ruhe aktiver sind als bei einer Aktivität, die eine gerichtete Aufmerksamkeit erfordert (156).

Folgende Stadien der Bewusstseinsstörung werden unterschieden (23):

1. Koma: Bewusstheit und Wachheit schwer gestört; meist in der Akutphase.
2. Syndrom reaktionsloser Wachheit: [SRW; Synonym: unresponsive wakefulness (UWS); veraltete Begriffe: (persistent) vegetative state, apallisches Syndrom, Wachkoma, Coma vigile]: kein Hinweis auf Bewusstheit, Wechsel von Schlaf- und Wachphasen, Wachheit mit Öffnen der Augen, jedoch ohne willkürliche oder reproduzierbare Reaktionen auf externe sensorische Reize oder Kommunikationsangebote (110, 151). Meist in der Akut- oder Frührehabilitationsphase auftretend.
3. Syndrom minimalen Bewusstseins: [SMB; Synonym: minimally conscious state (MCS)]: minimale, jedoch eindeutige Hinweise auf Bewusstheit für das Selbst oder die Umwelt (55). Es kann in ein MCS- (minimales Interaktionsniveau) und MCS+ (differenziertere kommunikative Fähigkeiten) unterteilt werden (28). Bei Kindern < 3 Jahre ist die Beurteilung aufgrund der

altersgemäß noch nicht ausgereiften sprachlichen und kognitiven Fähigkeiten erschwert (13).

4. „Erwachen“ aus dem Syndrom minimalen Bewusstseins [Synonym: emerging from MCS (EMCS)]: gekennzeichnet durch funktionelle Kommunikation, funktionellen Objektgebrauch, schwere Behinderung (55). Bei Kindern < 3 Jahren kann die Abgrenzung zum SMB aufgrund der altersgemäß noch nicht vollständigen Entwicklung dieser Fähigkeiten schwierig sein (13).

5. Normaler Bewusstseinszustand.

Zur Messung von Tiefe und Verlauf einer Bewusstseinsstörung wird in Deutschland in der neurologischen Frührehabilitation sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern seit Beginn der 1990er Jahre häufig die gut validierte Koma-Remissions-Skala (KRS) nach K. von Wild benutzt (vgl. Abs. 2.2.5.2, S. 40 und Anhang S. 105) (63, 141, 159).

Ein speziell auf den pädiatrischen Bereich zugeschnittenes Instrument ist das Remi-Pro (Remissionsprofil für Kinder und Jugendlichen nach schweren erworbenen Hirnschädigungen im Alter von 3 – 16 Jahren), ein standardisiertes, validiertes, klientenzentriertes Verfahren zur Dokumentation der Aktivitäten und der Teilhabe des Patienten sowie der Remission im Verlauf. Dabei erfolgt eine Einstufung der Fähigkeiten des Patienten auf sechs Niveaus: „Schlaf-Wach-Niveau“ (in etwa dem Syndrom reaktionsloser Wachheit entsprechend), „Wahrnehmungsniveau“, „Kommunikationsniveau“ (bei Syndrom minimalen Bewusstseins), „Eigenständigkeitsniveau“, „Gruppenniveau“, „soziales Niveau“ (81, 82, 133).

Ein therapeutisches Ziel bei Patienten mit Bewusstseinsstörungen ist die Verbesserung der Bewusstseinslage durch ein multimodales Wahrnehmungsangebot. Hierzu gehören die Herstellung einer ansprechenden Umgebung, die Lagerung und Vertikalisierung sowie Stimulationen und Interaktionstherapien (23).

### 1.3.3.2. Hypertone Bewegungsstörung

Bei Bewegungs- und Koordinationsstörungen bei HIE liegen Schädigungen der motorischen Zentren der Hirnrinde, der Pyramidenbahnen, der Basalganglien, Thalami und / oder des Kleinhirns vor (111). Durch die Schädigung jener efferenter und afferenter Bahnen, die auf spinaler Ebene die Aktivität der Alpha-Motoneurone regulieren, kommt es zu einer Hyperexcitabilität mit dem Resultat eines erhöhten Muskeltonus (50). Häufigstes motorisches Störungsbild bei Kindern mit hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung ist daher eine Tetraparese mit erhöhtem Muskeltonus, in etwas mehr als einem Drittel der Fälle mit Opisthotonus (1). Häufig liegt das Bild einer gemischt spastisch-dystonen Tetraparese vor (155).

Bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen ist der Verlauf der muskulären Hypertonie in der Regel maligne (1, 96): Es bilden sich bereits innerhalb einiger Monate muskuläre Verkürzungen aus, mit, in abnehmender Häufigkeit: Spitzfußdeformationen, Kontrakturen bzw. (Sub-)Luxationen der Hüften, Kontrakturen der Knie, der Handgelenke und Finger, der Ellbogen, selten der Schultern. Häufig entsteht bei den Kindern eine neuromuskuläre Skoliose. Diese beginnt bei Kindern mit Opisthotonus oftmals erst nach dem Nachlassen des Rumpftonus (1).

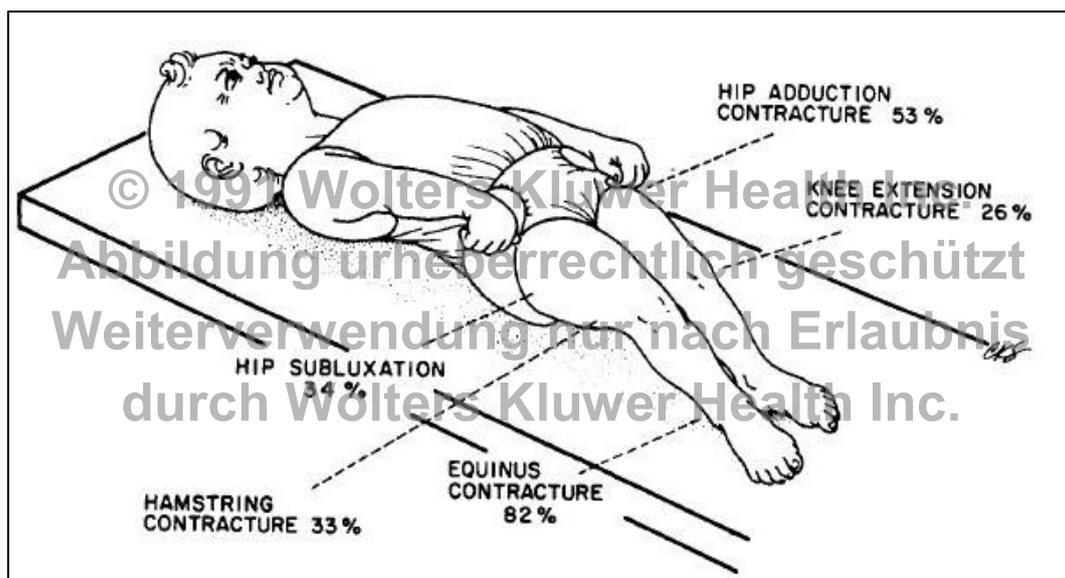


Abb. 2: Muskelhypertonie und häufigste Kontrakturen bei Kindern nach Ertrinkungsunfällen (aus: „Musculoskeletal consequences of near-drowning in children“ von Abrams RA, Mubarak S, (1), mit freundlicher Genehmigung des Verlags Wolters Kluwer Health Inc.).

Bei der Spastik liegt eine Erhöhung des Muskeltonus vor, deren Ausmaß von der Geschwindigkeit der Bewegung beeinflusst ist. Charakteristisch ist das geschwindigkeitsabhängig auftretende „Taschenmesserphänomen“ („spastic catch“) beim passiven Bewegen. Bei der Dystonie kommt es zu unwillkürlichen Muskelkontraktionen mit drehenden Bewegungen und / oder unnatürlich fixierten Körperhaltungen. Diese werden ausgelöst durch veränderte Körperhaltungen, Willkürmotorik, Bewusstseinsänderungen, Emotionen, Schmerzen sowie durch äußere Reize (137).

Zur quantitativen Beschreibung der Spastik sind die Bestimmung der Gelenkbeweglichkeit nach der Neutral-Null-Methode (ROM, range of movement), die Evaluation der Muskeltonus nach der Modifizierten Ashworth-Skala (MAS) oder der Modifizierten Tardieu-Skala (MOT) geeignet (9, 104). Das „Gross Motor Function Classification System“ (GMFCS), das eigentlich ein Instrument zur Klassifizierung der grobmotorischen Fähigkeiten bei Patienten mit Cerebralparese (CP) ist, kann behelfsmäßig auch bei Patienten mit Bewegungsstörungen anderer Ätiologie genutzt werden, wenn auch ohne die bei der CP möglichen prognostischen Implikationen (66, 120). Zur Beschreibung der Dystonie werden häufig die Barry-Albright-Dystonie-Skala und die Burke-Fahn-Marsden-Dystonie-Skala benutzt (21, 31).

Die Behandlungsziele bei schwerem muskulärem Hypertonus beinhalten die Erleichterung von muskulären Schmerzen, funktionelle und pflegerische Aspekte, auf struktureller Ebene die Erhaltung der Gelenkbeweglichkeit und die Verhinderung fixierter Kontrakturen (92, 155). Die Behandlung in der Frührehabilitation umfasst physikalische Maßnahmen (Physio- / Ergotherapie, Behandlungspflege, Gipse / Orthesen, Umgebungsgestaltung), die systemische Verabreichung von Medikamenten, die lokale neuromuskuläre Blockade mittels Botulinumtoxin A, die intrathekale Baclofentherapie, die selektive dorsale Rhizotomie sowie orthopädische Operationen (16, 56). Bei Patienten mit sekundärer Dystonie kann ein Behandlungsversuch mit Tiefenhirnstimulation erfolgen, meist ist der Effekt bei sekundärer Dystonie allerdings gering bis fehlend (155).

Zur medikamentösen Behandlung des erhöhten Muskeltonus und den z. T. nicht unerheblichen Nebenwirkungen der eingesetzten Substanzen gibt es bei Kindern wenig Evidenz (43, 52). Die häufigste Nebenwirkung einer medikamentösen Myotonolyse ist die Sedierung (57). Häufig eingesetzt werden bei vornehmlich spastischer Komponente orales oder intrathekales Baclofen, Benzodiazepine, Tizanidin, Tolperison, bei Dystonie Trihexyphenidyl, Levodopa, orales oder intrathekales Baclofen, Clonazepam, Gabapentin, Cannabinoide, früher auch Tetrabenazine (52, 64, 155, 166).

### **1.3.3.3. Vegetative Dysregulation**

Die vegetative Dysregulation tritt bei etwa einem Drittel der Kinder und Jugendlichen nach akuter hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung in Form einer krisenhaften sympathischen Hyperaktivität (Synonyme: paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH), vegetative Krisen, Dysautonomie) auf, manifestiert sich häufig in der Postakutphase und kann zur vitalen Gefährdung führen (32, 78, 105). Sie wird definiert durch das Vorhandensein von mindestens vier der folgenden sechs Symptome, für die keine andere medizinische Ursache eruiert werden kann (Ausschlussdiagnose): Tachycardie, Blutdruckerhöhung, Tachypnoe, exzessives Schwitzen, Hyperthermie und Strecktonus / schwere Dystonie (18, 131). Zusätzliche mögliche Symptome sind Unruhe, Hypersalivation, bronchiale Hypersekretion, Tenesmen (45).

Die Pathophysiologie der Symptomatik ist nicht abschließend geklärt; vermutet wird eine Imbalance zwischen einer Störung der Inhibition auf cerebraler und exzitatorischer Prozesse auf spinaler Ebene, die im Resultat zur zentral bedingten Hyperreagibilität und exzessiven sympathikotonen Antwort auf nichtschädliche Reize führt (17, 105). In mehreren MRT-Studien zeigte sich bislang bei vegetativer Dysregulation kein einheitliches Schädigungsbild (69, 98, 105).

Therapeutisch wird für eine reizarme Umgebung gesorgt, Schienen und Gipse werden versuchsweise entfernt, und basale Stimulation wird angeboten (32). Bei fehlender Evidenz ist die medikamentöse Behandlung der vegetativen Dysregulation schwierig: Häufig werden Alpha2-Agonisten (z. B. Clonidin), Beta-

Blocker (z. B. Propanolol), Neuroleptika (z. B. Chlorpromazin, Levomepromazin), Opioide (v. a. Morphin, Fentanyl), Sedativa (z. B. Benzodiazepine), Anästhetika (Propofol), Baclofen und Gabapentin in individuellen Kombinationen angesetzt (85, 105, 128, 132). Kinder und Jugendliche mit vegetativer Dysregulation benötigen durchschnittlich mehr sedierende Medikamente als Patienten ohne PSH, die Behandlungsdauer ist länger und das Gesamt-Outcome schlechter (78, 85).

#### **1.3.3.4. Schmerzen**

Bei Kindern und Jugendlichen nach schweren Hirnschädigungen werden die häufig auftretenden Schmerzen oftmals nicht erkannt. Als Ursachen kommen der muskuläre Hypertonus, Gelenks(sub)luxationen, Frakturen, Zahnkrankheiten, ein gastro-ösophagealer Reflux, Darmdistensionen, Infektionen und neuropathische Schmerzen in Frage. Schmerzen treten bei paroxysmalen vegetativen Krisen auf, dabei kommt es zu einer Überschneidung der Schmerzsymptome mit denen der vegetativen Dysregulation (61). Wimmern, Weinen, Luftanhalten, gequälte Mimik, die weitere Zunahme des Muskeltonus, vegetative Stress-Symptome, Schlafstörungen und die Unmöglichkeit, das Kind durch Lagerungsmaßnahmen zufrieden zu stellen, können Ausdruck von Schmerzen sein. Die Einschätzung kann über Schmerzskalen erfolgen, die für Kinder mit Cerebralparese entwickelt wurden, bzw. über eine Erhebung der Frequenz und Intensität der Schmerzepisoden (61).

Im Fall fehlender kausaler Behandlungsmöglichkeit der Schmerzen erfolgt die Therapie symptomatisch. Folgende Medikamente kommen zum Einsatz: nicht-steroidale Antirheumatika, Opioide (Tramadol, Morphin), Benzodiazepine (adjuvant), Gabapentin / Pregabalin, Clonidin, trizyklische Antidepressiva, Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Hemmer, Cannabinoide, und verschiedene Antiepileptika (60, 61).

#### **1.3.3.5. Epilepsie**

Bei Kindern und Jugendlichen mit HIE im Stadium reaktionsloser Wachheit ist die Inzidenz epileptischer Anfälle hoch (ca.  $\frac{3}{4}$  der Patienten erleiden mindestens

einen klinischen Anfall) (63). Es können Anfälle jeglicher Semiologie auftreten, in Abhängigkeit von der Lokalisation der auslösenden Hirnschädigung. Diagnostisch schwer erfassbar sind nonkonvulsive oder „subtile“ Anfälle und subklinische Anfallsstadien bei Patienten mit Bewusstseinsstörung. Die Gabe sedierender Medikamente kann die Erkennung zusätzlich erschweren. Das Elektroencephalogramm (EEG) ist häufig schwer interpretierbar, da periodische Muster und steile Abläufe vor einer verlangsamten und amplitudengeminderten Hintergrundaktivität nicht immer sicher von Anfallsmustern abgrenzbar sind (70). Meist erfolgt eine Behandlung mittels Antikonvulsiva, wobei stets zwischen Nutzen und möglichen unerwünschten Wirkungen abgewogen wird. Das Auftreten von Anfällen lässt keine Prognose bezüglich der weiteren Verlaufs in Bezug auf die Bewusstseinslage zu (63).

#### **1.3.3.6. Pädiatrisch-internistische Probleme in der Frührehabilitation**

Pädiatrische Patienten im Wachkoma nach hypoxisch-ischämischem Hirntrauma haben ein höheres Risiko für Pneumonien, Magengeschwüre / -blutungen sowie für eine gestörte Herz-Kreislaufregulation (63). Im Verlauf kommen typischerweise Verdauungsstörungen / Obstipationen, Atemwegsprobleme und Infektanfälligkeit hinzu (87). Während der neurologischen Frührehabilitation treten häufig Infektionen der Atemwege und der Harnwege auf (zunehmend mit multiresistenten Keimen), Erbrechen oft schwer zu klärender Ursache, stille Aspirationen von Speichel und Mageninhalt bei gastro-ösophagealem Reflux und gleichzeitiger Schluckstörung, seltener manifeste Aspirationsereignisse. Zusätzliche Probleme können Decubiti, zentral bedingte endokrinologische Störungen, Immobilisations-Osteoporosen oder heterotope Ossifikationen sein (34, 76, 79, 164).

### 1.3.4. Medikamente in der neurologischen Frührehabilitation

Die Indikationen für die häufig in der Frührehabilitation schwer kranker Kinder mit HIE eingesetzten Substanzen werden in Tab. 1 dargestellt:

<b>Übersicht: Indikationen häufig eingesetzter Medikamente</b>				
<b>Medikament</b>	<b>Spastik</b>	<b>Dystonie</b>	<b>Vegetative Dysregulation</b>	<b>Schmerzen</b>
Baclofen oral	+	+	+	
Baclofen intrathekal	+	+	+	
Benzodiazepine	+	+	+	+ (adjuvant)
Tizanidin	+			
Tolperison	+			
Tiagabin / Gabapentin / Pregabalin	+		+	+
Levodopa		+		
Trihexyphenidyl		+		
Neuroleptika/Sedativa			+	
TAD / SNRI				+
Nichtsteroidale Analgetika				+
Opioide			+	+
Cannabinoide	+	+		+
Beta-Blocker			+	
Alpha2-Agonisten (Clonidin)		+	+	+
Narkotika (Propofol, Ketamin)			+	

Tab. 1: Indikationen häufig eingesetzter Medikamente in der Frührehabilitation (TAD = tricyclische Antidepressiva, SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren).

Die wichtigsten Wirkungsweisen und die häufigsten unerwünschten Wirkungen für die wichtigsten Medikamente werden in Tab. 2 zusammengefasst:

<b>Wichtige Wirkungen / Nebenwirkungen häufig eingesetzter Medikamente</b>		
<b>Medikament</b>	<b>Hauptwirkung</b>	<b>Häufigste Nebenwirkungen</b>
Baclofen	Zentrale Tonussenkung, hemmt Erregungsübertragung auf Alphamotoneuron über GABA <sub>B</sub> -Rezeptoren (43).	Sedierung, Schwindel, Aufmerksamkeits- / Gedächtnisprobleme, Übelkeit, Obstipation, Harnretention (52, 57).
Benzodiazepine	Tonussenkung über GABA <sub>A</sub> -Rezeptoren, präsynaptisch inhibitorische Wirkung auf mono- und polysynaptische Reflexbögen; allgemeine Relaxierung (57); <u>Tetrazepam</u> : Wirkung via zentraler Benzodiazepin-Rezeptoren, selektiver auf Muskulatur (65, 143).	<u>Diazepam</u> : Sedierung, Ataxie, Schwindel, Hypersalivation, Muskelschwäche (43); <u>Midazolam</u> : Sedierung, paradoxe Reaktionen, arterielle Hypotonie, Atemdepression (61, 65, 123); <u>Tetrazepam</u> : Sedierung, Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen (65, 143), Fälle mit tödlichen Hautreaktionen, 2013 vom Markt genommen (129).
Tizanidin	α <sub>2</sub> -Adrenorezeptor-Agonist, v. a. spinal wirksames Muskelrelaxans (65).	Keine NW-Studien bei Kindern (43), Mundtrockenheit, Müdigkeit / Schwindel, Wechselwirkungen bei CYP1A2-Inhibition (65, 161).
Trihexyphenidyl	Muscarinisches Anticholinergicum, bei extrapyramidalen Bewegungsstörungen (65).	Anticholinerge NW, Dyskinesien (52, 65).
Neuroleptika / Sedativa	D <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten, antipsychotische und sedierende Wirkung (68).	Levomepromazin, Promethazin, Chlorprothixen: Sedierung, anticholinerge NW, Schwindel, Dyskinesien, vegetative Sympt. mit Kreislaufdepression (65, 68).
Chloralhydrat	GABA <sub>A</sub> -Agonist, Sedativum, bei Status dystonicus und Status epilepticus (65).	Sedierung (65).
Gabapentin / Pregabalin	GABA-Analoga; bei Spastik, Dystonie, neuropath. Schmerzen, vegetativer Dysregulation, fokaler Epilepsie (61, 65, 94).	Sedierung, Nystagmus, Übelkeit, Tremor, Schwellungen (65).
Opioide	Analgetisch über v. a. zentrale Opioidrezeptoren, auch bei Dyspnoe, vegetativen Krisen (61).	Sedierung, Dysphorie, Übelkeit, Obstipation, Harnverhalt, Atem- und Kreislaufdepression, Toleranzentwicklung (68)
Clonidin	Cerebral und spinal wirksamer α <sub>2</sub> -Agonist: bei körperlicher Unruhe nach akuter ZNS-Schädigung / Entzug, Status dystonicus, vegetativer Dysregulation, adjuvant bei Schmerzen (52, 61, 65).	Blutdruckabfall, Bradykardie, Obstipation, Sedierung / Benommenheit, Schwindel, Mundtrockenheit (52, 61, 65).

Tab. 2: Wirkungen / Nebenwirkungen (NW) der wichtigsten Medikamente in der Frührehabilitation.

## **1.4. Intrathekale Baclofentherapie (ITB)**

### **1.4.1. Wirkungsweise und pharmakologische Eigenschaften von Baclofen**

Orales oder intrathekales Baclofen wird bei Patienten mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie in der Frührehabilitation bei Spastizität, Dystonie und vegetativer Dysregulation eingesetzt (vgl. Abs. 1.3.4., S. 14f) (25).

Baclofen ist ein selektiver und hochwirksamer Agonist an GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren. Auf spinaler Ebene erreicht Baclofen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren, die in hoher Dichte oberflächennah in den Laminae I bis III der Rückenmarkshinterhörner sowie in den Spinalganglien vorhanden sind. GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren haben inhibitorische Funktionen: Präsynaptisch bewirken sie eine verminderte Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter, postsynaptisch eine Hyperpolarisation der neuronalen Membran. Es resultieren eine verminderte Erregbarkeit und somit Aktivität der  $\alpha$ -Motoneurone, mit dem Effekt einer verminderten Muskelaktivität (41, 62, 116, 171). Zusätzlich inhibiert Baclofen auf spinaler Ebene wahrscheinlich die sympathikotonen Reflexe (22, 100).

GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren kommen zusätzlich in unterschiedlichen Hirnregionen und in peripheren Geweben vor. So finden sich Hinweise auf eine antidystone Baclofen-Wirkung auf Ebene der Basalganglien / des Hirnstamms. Zusätzlich erweist es sich wirksam bei neuropathischen Schmerzen und arteriellem Hypertonus. Nach einer Hirnschädigung hat Baclofen wahrscheinlich neuroprotektive und modulatorische Wirkungen bei neuroplastischen Prozessen (41). Nicht vollständig geklärt ist die möglicherweise epileptogene Wirkung von Baclofen. Baclofen verschlechtert bei intraventrikulärer Verabreichung bei Ratten die Gedächtnisfunktionen (41).

Oral verabreichtes Baclofen hat eine gute Bioverfügbarkeit, die Blutspiegel sind interindividuell variabel bei 80 – 400 ng/l (5, 116). Nebenwirkungen werden bei 10 – 75 % der pädiatrischen Patienten beschrieben, dabei dominieren Müdigkeit / Schläfrigkeit, Muskelschwäche, Übelkeit und Schwindel. Diese Nebenwirkungen sind in der Regel mäßig ausgeprägt, können sich jedoch einschränkend auf die Behandlung mit oralem Baclofen auswirken (51). Da Baclofen die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Ausmaß passiert, sind die

Konzentrationen im Liquor nach oraler Gabe ca. 10 Mal niedriger als im Plasma, häufig unter der Nachweisgrenze (83).

Bei intrathekaler Baclofen-Verabreichung werden Dosierungen benötigt, die um den Faktor 100 bis 1000 niedriger sind als bei der oralen Gabe (116). Sie sind alters- und gewichtsunabhängig (160) und werden für jeden Patienten mittels langsamer Dosissteigerung unter Beobachtung von Wirkung und Nebenwirkungen eruiert. Die Dauerdosis beträgt meist zwischen 100 und 2000 µg/d (25, 46). Die Baclofen-Konzentration im Liquor zeigt eine hohe interindividuelle und nicht immer dosisabhängige Variabilität und liegt meist zwischen 76 – 1240 ng/ml (62, 136). Die Konzentration im Plasma liegt während kontinuierlicher intrathekaler Gabe bei Kindern oftmals unterhalb der Nachweisgrenze (5).

Baclofen ist stabil bei einer Temperatur von 37°C und hat im Vergleich zum Liquor eine etwas geringere Dichte, was theoretisch eine Verteilung im Liquor auch entgegen der Schwerkraft erlaubt (67). Ein kleiner Teil des intrathekalen Baclofens scheint in das spinale Gewebe einzudringen (62). Es wird schlecht von den Blutkapillaren der berührten Gewebe aufgenommen, vielmehr zusammen mit dem Liquor cerebrospinalis über die Arachnoidalzotten sowie Gefäßkonvolute in den Wurzelaschen in den Blutkreislauf aufgenommen und auf diese Weise mit einer Halbwertszeit von 1 – 5 Stunden aus dem Liquor ausgewaschen (125).

Die aktuelle Datenlage spricht dafür, dass kontinuierlich verabreichtes intrathekales Baclofen dosisabhängig einen Konzentrationsgradienten über nur wenige Zentimeter bis etwas über 10 cm um die Katheterspitze herum bildet (24, 62, 86). Klinisch zeigt sich jedoch eine Wirksamkeit auch im Bereich der kaudal der Katheterspitze verschalteten  $\alpha$ -Motoneurone. Es wird daher angenommen, dass das Baclofen nicht nur segmental, sondern auch auf nach kaudal absteigende Pyramidenbahnneurone wirkt. Praktische Konsequenzen ergeben sich bezüglich der Wahl der Höhe der Katheterspitze bei der Anlage (62).

#### **1.4.2. Intrathekale Baclofen-Testung**

Vor der Implantation eines Pumpensystems kann eine Testung mit intrathekal verabreichtem Baclofen erfolgen. Indikationen für eine solche Testung können

die Überprüfung der Wirksamkeit, der Nachweis der Verträglichkeit, eine Entscheidungshilfe für den Patienten / die sorgeberechtigten Bezugspersonen oder Anforderungen durch den Kostenträger sein (25).

Eine Testung kann per Bolusgabe von meist 50 µg Baclofen über eine lumbale Liquorpunktion erfolgen, in der Regel unter kurzwirksamer Analgosedierung (25). Der klinische Effekt setzt nach 30 bis 120 Minuten ein und erreicht sein Maximum nach 3 bis 4 (bis 6) Stunden. Als Nebenwirkungen können Bradykardien und eine arterielle Hypotonie auftreten (25, 62).

Bei besonderen Fragestellungen (z. B. bei dystonen Bewegungsstörungen) kann die intrathekale Baclofentestung auch über einen intraspinal liegenden Katheter in Verbindung mit einer externen Medikamentenpumpe oder einem subcutanen Portsystem erfolgen. Ein erhöhtes Risiko für eine über den Katheter aufsteigende Infektion macht besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich (25).

#### 1.4.3. Implantation des Pumpensystems, verfügbare Pumpenmodelle



Das Medikamentenabgabesystem für die ITB besteht aus der Medikamentenpumpe und aus einem speziellen Spinalkatheter. Für die Pumpe wird abdominal eine subcutane oder subfasciale Tasche präpariert, in welche die Pumpe eingebracht und in der sie fascial festgenäht wird. Die subfasciale Implantation kann bei Kindern mit wenig Unterhautfettgewebe gewählt werden, um im weiteren Verlauf cutane Druck-Ulcera insbesondere am lateralen Pumpenrand zu vermeiden (10). Der Spinalkatheter wird lumbal in den Subarachnoidalraum eingeführt und soweit eingeschoben, bis die Katheterspitze auf der gewünschten Höhe liegt: bei T10 – T12 für eine Wirkung auf die Beine, bei C5 – T2 bei spastischer Tetraparese bzw. bei C1 – 4 bei generalisierter Dystonie.

Abb. 3: Implantiertes Pumpensystem: Lage von Pumpe / Katheter (mit freundlicher Genehmigung Firma Medtronic GmbH).

Nach Fixierung an der lumbalen Dura mater wird der Katheter über eine subcutane Untertunnelung nach ventral zur Pumpe geführt und konnektiert (6, 116). Bei Patienten mit schwierigen spinalen Bedingungen (z. B. schwere Skoliose, Wirbelkörperfusionen) kann der Katheter cervical, z. B. auf Höhe C1/C2, oder intraventrikulär implantiert werden (3, 7).

Für die Implantation stehen grundsätzlich zwei verschiedene Pumpentypen zur Verfügung: Gasdruckpumpen und elektronische Pumpen. Bei beiden Systemen wird die Baclofenlösung über eine Gummimembran unter Verwendung einer nichtstanzenden Nadel in das Reservoir der Pumpe eingefüllt (116).

Bei den Gasdruckpumpen steht der Reservoirbalg, der die Baclofenlösung enthält, unter dem Druck eines Treibgases in einer angrenzenden Kammer. Die Flussgeschwindigkeit der Lösung wird über einen Drosselungsmechanismus weitestgehend konstant gehalten (116).

Der Vorteil von Gasdruckkammern ist die Unabhängigkeit des Betriebs von einer Energiequelle. Nachteilig ist, dass die Dosis / Tag des Medikamentes nur über die Kon-

zentration in der Pumpe reguliert werden kann. Zum einen ist das Errechnen der erforderlichen Konzentration eine mögliche Fehlerquelle, zum anderen macht jede Dosisänderung eine Neubefüllung notwendig (116).

Elektronische Pumpen funktionieren mit einer batteriebetriebenen Rollerpumpe. Ein Vorteil dieses Pumpentyps liegt bei der telemetrischen Verstellbarkeit der Pumpenparameter mittels eines Programmiergerätes.



Abb. 4: Gasdruckpumpe (mit freundlicher Genehmigung der Firma Tricumed Medizintechnik GmbH).



Abb. 5: Elektronische Pumpe (mit freundlicher Genehmigung der Firma Medtronic GmbH).

Damit können Dosisveränderungen, die Abgabe von Boli oder komplexe Abgabeschemata programmiert werden (25). Nachteil ist die begrenzte Lebensdauer der Batterie, die abhängig ist von der Flussrate, bei 5 bis 7 Jahren liegt und bei Erschöpfung den operativen Austausch der Pumpe erforderlich macht (25, 116).

Mittlerweile steht als weiterer Pumpentyp eine Hybridpumpe zur Verfügung, die gasdruckbetrieben ist, deren Flussgeschwindigkeit jedoch über ein batteriebetriebenes verstellbares Ventil reguliert werden kann. Außerhalb der Phasen mit Dosis-Veränderungen wird die telemetrische Kontrolle abgestellt, wodurch sich die Lebenszeit der Batterie verlängert (46).

#### **1.4.4. Komplikationen durch das implantierte Pumpensystem**

Allgemeine, in der Regel gut beherrschbare Operationskomplikationen sind Nachblutungen und Hämatome. Mögliche Komplikationen mit dem Spinalkatheter sind die Dislokation, das Abknicken im Bereich der Konnektionsstellen, der Katheterbruch oder die Diskonnektion. In seltenen Fällen bilden sich Granulome an der Katheterspitze, die das Lumen verlegen oder das Myelon einengen können. Ein bekanntes, wenn auch seltenes Problem ist das durale Liquorleck, das zu Ergüssen lumbal (selten) oder in der Pumpentasche führen kann (häufiger). Komplikationen mit den Pumpen sind selten; sie können z. B. in der Pumpentasche dislozieren, bei subfascialer Lage auch nach intraperitoneal (46, 108). Infektionen treten entweder oberflächlich, in der Pumpentasche oder im Katheterverlauf auf und können zu einer Meningoencephalitis führen. Das Infektionsrisiko kann durch eine perioperative Antibiose reduziert werden (46, 122).

Besonders gefürchtet sind akzidentelle intrathekale Baclofen-Überdosierungen oder der plötzliche Baclofenentzug. Beide Zustände können lebensbedrohlich verlaufen und bedürfen einer intensivmedizinischen Behandlung. Ursächlich für eine Überdosierung sind nahezu immer Fehler bei der Befüllung oder der Programmierung der Pumpe, während beim Baclofenentzug meist Fehlfunktionen des Pumpen-Katheter-Systems bestehen (25, 38).

Risikofaktoren für Komplikationen nach der Implantation von Pumpensystemen bei pädiatrischen Patienten sind: geringe Körpergröße, geringe motorische Kontrolle, Dystonie, Vorhandensein einer percutanen Gastrostomie-Sonde (PEG), Pumpenaustausch (54, 108, 109, 163). Die veröffentlichten Komplikationsraten bei Kindern variieren z. T. erheblich und betragen zwischen 9,4 und 25% (Infektionen 4 bis 12,5%, Katheterprobleme bis zu 15,1%). Am häufigsten treten Komplikationen in den ersten Monaten nach der Implantation auf (26, 44, 90, 108, 165).

In zwei retrospektiven Studien bei 430 (Motta et al., 2014) bzw. 128 (Desai et al., 2018) pädiatrischen Patienten mit Pumpenimplantationen wurde gezeigt, dass die Komplikationsraten mit zunehmender Erfahrung des Behandlungsteams signifikant (um mindestens 50 %) zurückgehen. Beide Gruppen führten dies auf Standardisierungsprozesse zurück, Motta et al. zusätzlich auf eine in den letzten Jahren bevorzugt subfasciale Anlage der Pumpentasche sowie weitere technische Verbesserungen (44, 108).

#### **1.4.5. Nebenwirkungen der intrathekalen Baclofentherapie**

Unerwünschte Wirkungen der ITB treten insgesamt selten auf, am ehesten zu Beginn der Behandlung oder nach einer Bolusgabe. Meist sind sie vorübergehend bzw. nach einer Dosisreduktion vollständig reversibel. Bei Kindern handelt es sich meist um Müdigkeit, arteriellen Hypotonus, Bradykardie, die in der Regel nicht zu einer klinischen Gefährdung führen. Weitere beschriebene Nebenwirkungen sind Muskelschwäche, selten Schwindel, Übelkeit, arterieller Hypotonus, Atemregulationsstörungen, Harnverhalt, Obstipation, Verschwommensehen, Nystagmus, Dysmetrie, verwaschene Sprache, Gedächtnisprobleme / Verwirrtheit, Mundtrockenheit (4, 12, 25, 42).

Das Auftreten epileptischer Anfälle bzw. eine gesteigerte Anfallsfrequenz bei Kindern und Jugendlichen mit ITB wird vereinzelt beobachtet. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle liegt bei diesen meist mehrfachbehinderten Patienten bereits vor der Implantation eine Epilepsie oder ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie vor. Bislang ist kein Fall mit neu aufgetretenen Anfällen während der ITB bei spinaler Implantationsindikation bekannt. (4, 12, 25,

30, 80, 84). Indes sind Verbesserungen der Anfallssituation unter der ITB beschrieben, was auf den verbesserten Schlaf zurückgeführt wird. Eine Epilepsie, auch wenn sie pharmakoresistent ist, stellt entgegen den Angaben der Wirkstoffhersteller keine grundsätzliche Kontraindikation für eine ITB dar (25, 30, 53, 115, 144).

#### **1.4.6. Wirkungen der intrathekalen Baclofentherapie bei pädiatrischer HIE**

Vor der Implantation des Pumpensystems werden die Behandlungsziele für jeden Patienten individuell festgelegt. Bei Patienten mit postneonatal erworbenen Hirnschädigungen sind dies häufig die Tonussenkung bei Spastik und Dystonie sowie die Stabilisierung der Kreislauf- und Atmungsparameter bei vegetativer Dysregulation. Weitere Ziele können die Verminderung von Schmerzen sowie die Verbesserung von Wohlbefinden, Schlaf und Pflegbarkeit sein [vgl. Abs. 1.3.3.2ff, S. 9ff und (2, 25, 27, 40, 93)].

Der Evidenzgrad für die ITB bei Kindern und Jugendlichen ist in allen bislang vorhandenen Studien gering. Am besten untersucht ist die Wirkung bei Patienten mit Cerebralparese, bei allen anderen Diagnosen sind die Fallzahlen klein und / oder die Studienqualität niedrig. Für den Behandlungserfolg auf der Ebene der Aktivitäten nach ICF (vgl. Abs. 1.3.1., S. 5f) stehen keine Daten zur Verfügung. Verbesserungen auf den ICF-Ebenen Partizipation und Kontext kommen häufig eher den Bezugspersonen als den Patienten selbst zu Gute (29).

##### **1.4.6.1. ITB-Wirkung bei Spastik und Dystonie**

Soweit bei insgesamt niedrigem Evidenzgrad beurteilbar sprechen die Ergebnisse bisheriger Berichte für eine effektive Senkung des Muskeltonus bei Spastik / Dystonie, auch bei Opisthotonus, bei Kindern und Jugendlichen mit HIE (12, 29, 36, 40, 154, 162), durch die sich auch die Pflegbarkeit häufig verbessert (53). Es zeigt sich eine Verbesserung der spastischen Komponente (gemessen mit der (modifizierten) Ashworth-Skala) sowie der Dystonie (gemessen mit der Barry-Albright Dystonie Skala) (29, 36, 154, 162). Ob die ITB die Dystonie direkt beeinflusst oder nur die den Grundtonus maßgeblich vorgebende Spastik ist nicht abschließend geklärt (27, 52). Verbesserungen der Willkürmotorik während der

ITB sind häufig kaum messbar, können jedoch für den Patienten von Bedeutung sein (12, 29).

#### **1.4.6.2. ITB-Wirkung bei vegetativer Dysregulation**

Insgesamt sind nur wenige pädiatrische Fälle mit ITB bei vegetativer Dysregulation beschrieben. In einer Arbeit von Turner (2003) waren die Symptome bei 6 Kindern nach akuter Hirnschädigung unter der ITB deutlich verbessert (154). Eine Studie von Ruggiero et al. (2019) zeigt eine weitgehende Beendigung von dystonen und vegetativen Krisen während intraventrikulärer Baclofentherapie bei 3 Kindern (1 / 3 nach Ertrinkungsunfall) (134).

Bei den meisten erwachsenen Patienten mit vegetativer Dysregulation nach akuten Hirnschädigungen sind die Symptome unter intrathekalem Baclofen gemildert bzw. beendet (22, 39). In einer retrospektiven Studie bei Erwachsenen mit traumatischer Hirnschädigung und vegetativen Krisen zeigten Pucks-Faes et al. (2018) eine weitgehende Normalisierung der kardiovaskulären Parameter und Verbesserung des Muskeltonus unter ITB, was eine rasche Reduktion oraler Medikamente ermöglichte (130).

#### **1.4.7. Veränderungen der oralen Medikation während der ITB**

Die orale Medikation kann nach Beginn der ITB im allgemeinen reduziert oder abgesetzt werden, was zu einer Verbesserung der klinischen Situation durch Wegfall der unerwünschten Wirkungen führt (80, 154).

#### **1.4.8. Veränderungen der Bewusstseinslage während der ITB**

Es wurden nur drei veröffentlichte Berichte mit jeweils geringer Fallzahl über pädiatrische Patienten mit einer verbesserten Bewusstseinslage nach Beginn einer intrathekalen Baclofentherapie gefunden: Turner (2003) berichtet über eine verbesserte Vigilanz bei sechs Patienten mit Bewusstseinsstörungen nach akuten Hirnschädigungen (3 / 6 mit HIE). Davon erlangte eine zehnjährige Patientin mit spastischer Hemiparese und vegetativer Dysregulation nach einem Infarkt der Arteria cerebri media nach Beginn der ITB rasch und weitgehend das Bewusstsein (154). Taira (2009) beschreibt zwei pädiatrische Krankheitsverläufe mit schwerer Spastik nach Schädel-Hirn-Trauma, bei denen sich die

Bewusstseinslage unter täglichen Baclofen-Boli bereits nach wenigen Tagen verbesserte und rasch normalisierte (150). Kawecki et al. (2007) berichten über ein Aufwachen unmittelbar nach intrathekaler Baclofengabe bei einem elfjährigen Mädchen mit Schädel-Hirn-Trauma (77).

Einige Autoren berichten von erwachsenen Patienten mit erworbenen Hirnschädigungen, bei denen es während der intrathekalen Baclofenbehandlung, die wegen Spastik / Dystonie oder vegetativer Dysregulation begonnen worden war, zu einer meist unerwarteten Verbesserung der Vigilanz bis hin zur weitgehenden neurologischen Normalisierung kam (8, 99, 119, 138, 139).

Verschiedene Hypothesen zur Entstehung dieser möglichen Auswirkung der ITB reichen von einem sekundären Effekt nach Demaskierung einer bereits vorhandenen neurologischen Erholung durch die ITB-bedingte Symptomlinderung und das Absetzen sedierender Medikamente (Turner, Cuny (39, 154)) bis hin zur Annahme einer direkten Baclofen-Wirkung auf spinaler oder cerebraler Ebene: Taira (2009) postuliert eine Baclofen-Wirkung auf spinaler Ebene analog zur Rückenmarkstimulation, für die ein Effekt mit verbesserter cerebraler Durchblutung und Bewusstseinslage gezeigt werden konnte. Für Baclofen konnte bereits eine Verbesserung der Reizweiterleitung in demyelinisierten Axonen nachgewiesen werden (114, 150). Die Arbeitsgruppe um Sarà, Pistoia et al. (2009, 2015) vermutet einen inhibitorischen Baclofen-Effekt im Rahmen der spinal-segmental stattfindenden Filterung der noiceptiven und proprioceptiven Reizweiterleitung, mit daraus resultierend verbessertem Schutz vor einer Überflutung des Gehirns durch übermäßige proprioceptive Reize. Alternativ diskutieren sie eine direkte Baclofen-Wirkung auf cerebraler Ebene in dem dynamischen Zusammenspiel exzitatorischer und inhibitorischer Effekte bei der Schlaf-Wach-Regulation (126, 138). Oyama et al. (2010) stellen als eine der möglichen Erklärungen einen Zusammenhang mit den Befunden von Vanini et al. (2008, 2013) her, nach denen höhere extracelluläre GABA-Konzentrationen im Bereich der pontinen *Formatio reticularis* mit einem höheren Wachheitsgrad korrelieren. Unter der Voraussetzung, dass sich das intrathekale Baclofen so weit nach kranial verteilt, könnte demnach auch für Baclofen als

GABA-Agonist eine direkte Wirkung auf die Vigilanz auf pontiner Ebene postuliert werden (119, 157, 158).

#### **1.4.9. Zeitpunkt der Pumpenimplantation nach hypoxischem Ereignis**

Aktueller Konsens ist, dass intrathekales Baclofen nicht erst, wie es den Angaben der Pumpen- und Medikamentenhersteller entspricht, ein Jahr nach einer akuten Hirnverletzung angewendet werden sollte, sondern dann, wenn sich eine stark zunehmende und anders nicht ausreichend behandelbare Spastik manifestiert (25, 102, 115, 127, 144). Posteraro et al. (2013) fanden bei 12 Erwachsenen mit Beginn der ITB innerhalb von 3 bzw. 6 Monaten nach einer akuten Hirnschädigung (traumatisch, hämorrhagisch, anoxisch) bis zum Follow-up nach einem Jahr keine klinischen Belege für die Hypothese, dass die frühe intrathekale Baclofen-Applikation – wie es für die ebenfalls GABA-erg wirkenden Benzodiazepine vermutet wird (140) – zu einer schlechteren Erholung der neurologischen Funktionen führt (127).

In den Arbeiten von Turner (drei pädiatrische Patienten mit früher Pumpenimplantation bei HIE; 2003) und Ceulemans et al. (4 / 6 Kinder mit HIE und ITB-Beginn < 1 Jahr nach dem hypoxischen Ereignis; 2008) wird auf die Vorzüge einer Implantation möglichst bald nach dem hypoxischen Ereignis hingewiesen, mit dem Ergebnis einer raschen Durchbrechung von Opisthotonus / allgemeiner schwerer Spastik, Schmerzen, vegetativen Krisen und möglicherweise verbesserter Vigilanz (Turner) (36, 154).

#### **1.5. Bisherige Erfahrungen mit ITB an der Schön Klinik Vogtareuth**

In einem Erfahrungsbericht stellten Kluger et al (2003) die in der Schön Klinik Vogtareuth üblichen Vorgehensweisen bei intrathekaler Baclofentestung und Implantation des Pumpensystems bei 68 Kindern und Jugendlichen bis April 2002 vor (80). Die Diagnosen und Implantationszeitpunkte waren heterogen, 51 der 68 Patienten hatten eine hypoxisch-ischämische Encephalopathie. Lütjen und Kluger berichten 2004 nochmals über diese 51 und 6 weitere Kinder mit HIE (97). Die Evaluation der Gesamtwirkung erfolgte bei diesen Patienten durch das Behandlungsteam, teilweise mit Hilfe von Videoaufzeichnungen, an Hand der Kategorien „gut“ (bei 73 %), „mäßig“ (18 %) und „keine Wirkung“ (9 %), ohne

Differenzierung für die ITB-Effekte auf die unterschiedlichen Krankheitssymptome. Nach dem Eindruck der Autoren war die ITB jedoch bei der Spastik besser wirksam als bei der Dystonie, und die Kopf- und Rumpfkontrolle war oftmals verschlechtert. Die Komplikationsrate (bei insgesamt 41 % der Patienten) und die Explantationsrate (12 %) waren nach dem Eindruck der Autoren im Verlauf der Jahre rückläufig, es wurde ein Zusammenhang mit den in den ersten Jahren der ITB-Anwendung üblichen und später nicht mehr angewandten Testungen mit Intraspinalkatheter vor der Implantation vermutet. Auf Basis ihrer klinischen Beobachtungen schlussfolgerten die Autoren, dass die intrathekale Baclofentherapie als insgesamt nebenwirkungsarmes und reversibles Verfahren meist gut wirksam ist bei schwerer Spastik, Dystonie, Schmerzen, vegetativer Dysregulation, sich positiv auf den Schlafrythmus, die Pfllegbarkeit und die Aufmerksamkeit der Patienten auswirkt und die Reduktion oraler Medikamente erlaubt. Es wurde der möglichst frühe Einsatz der ITB besonders bei HIE-Patienten empfohlen, noch bevor sich muskuläre Kontrakturen ausbilden (80).

### **1.6. Fragestellungen der vorliegenden Arbeit**

Die vorliegende Dissertation untersucht mittels retrospektiver Analyse den klinischen Verlauf bei 46 Kindern und Jugendlichen mit jenseits der Neonatalperiode erworbener hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung aus den Jahren 1987 bis 2007, die an der Schön Klinik Vogtareuth zur Frührehabilitation aufgenommen waren und innerhalb des ersten Jahres nach dem hypoxischen Ereignis eine intrathekale Baclofentherapie erhielten.

In Ergänzung zu und anders als in den Vorarbeiten aus dieser Abteilung [Kluger 2003, Lütjen 2004; (80, 97)] sollen nun die Auswirkungen der ITB bei der Patientengruppe mit der gemeinsamen Diagnose einer postneonatal erworbenen HIE und in der vergleichbaren Situation eines frühen Beginns der ITB im Rahmen der Frührehabilitation und innerhalb eines Jahres nach dem hypoxischen Ereignis untersucht werden. In der vorliegenden Arbeit wird die ITB-Wirkung nicht pauschal, sondern getrennt für die verschiedenen bei den Patienten vorliegenden Symptome bewertet. Der klinische Eindruck der Kollegen, nach dem die

sedierenden Medikamente im Zusammenhang mit dem Beginn der ITB reduziert werden konnten, wird durch die genaue Erhebung der Dosierungen zu festgelegten Zeitpunkten überprüft sowie nach Medikamentengruppen (Myotonolytika, Sympatholytika, Sedativa, Analgetika) und zeitlich spezifiziert. Die in der besonderen Patientengruppe dieser Arbeit aufgetretenen Komplikationen werden nicht nur erhoben, zusätzlich werden mögliche Risikofaktoren analysiert. Die Beobachtung der Kollegen, dass sich die Vigilanz bei vielen Patienten nach dem Beginn der ITB verbessert wird durch die genaue Erfassung veränderter Vigilanzzustände anhand der heute üblichen Stadieneinteilung überprüft, und es wird analysiert, ob ein Zusammenhang zum Beginn der ITB herzustellen ist.

Alle 46 Patienten der vorliegenden Arbeit wiesen bei Aufnahme eine schwere muskuläre Hypertonie und eine schwere Bewusstseinsstörung auf, häufig mit einer (paroxysmalen) vegetativen Dysregulation und / oder Unruhezuständen / Schmerzen. In dem Versuch einer Symptomkontrolle erhielten die meisten vor Beginn der ITB orales Baclofen und andere Medikamente mit sedierender Haupt- oder Nebenwirkung, in unterschiedlichen Kombinationen und Dosierungen. Zielsetzung der Arbeit ist, die Auswirkung der ITB bei diesen 46 Patienten zu untersuchen, unter Berücksichtigung der folgenden Arbeitshypothesen:

1. ITB ist bei Kindern und Jugendlichen mit jenseits der Neonatalphase erworbener hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung bei frühem Beginn (< 1 Jahr) wirksam hinsichtlich der motorischen und vegetativen Symptome und erlaubt die Reduktion myotonolytischer, sympatholytischer, sedierender und analgetischer Medikamente.
2. ITB ist ein sicheres Verfahren, wenn die Implantation des Pumpensystems an einem Zentrum mit ausreichend Erfahrung durchgeführt wird.
3. Bei Kindern und Jugendlichen mit jenseits der Neonatalphase erworbener hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung verbessert sich während der ITB die Bewusstseinslage.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1. Einschlusskriterien

Es wurden die Daten von allen Kindern und Jugendlichen ausgewertet, bei denen im Zeitraum von Juli 1986 bis Dezember 2007 in der Schön Klinik Vogtareuth:

1. auf Grund der Folgen eines jenseits der Neonatalperiode aufgetretenen hypoxischen Ereignisses (HE) mit cardiopulmonaler Reanimation eine intrathekale Baclofentherapie (ITB) begonnen wurde,
2. die Implantation des Pumpensystems innerhalb eines Jahres nach dem hypoxischen Ereignis erfolgte,
3. und die noch mindestens vier Wochen nach der Implantation stationär an der Abteilung behandelt wurden.

In der neuropädiatrischen Abteilung der Schön Klinik Vogtareuth wird seit Beginn der Pumpenimplantationen ein Register über alle Patienten mit ITB geführt. Für die vorliegende Arbeit wurden aus diesem Register die Fälle der 99 Patienten, bei denen bis zum 31.12.2007 Pumpen für eine ITB implantiert wurden, extrahiert.

Ein Zustand nach einem hypoxischen Ereignis (HE) jenseits der Neonatalperiode lag bei 65 dieser Patienten vor.

Bei den nicht eingeschlossenen 34 Patienten lag in 18 Fällen ein Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma vor, bei 8 Patienten eine Cerebralparese, bei 2 Patienten ein Zustand nach Status epilepticus, bei 2 Patienten ein spinales Querschnitt-Syndrom, jeweils 1 Kind hatte eine kongenitale Hirnfehlbildung, ein hämolytisch-urämisches Syndrom mit Hirnbeteiligung, eine Leukencephalopathie bei Leukämie bzw. einen Basalganglieninfarkt.

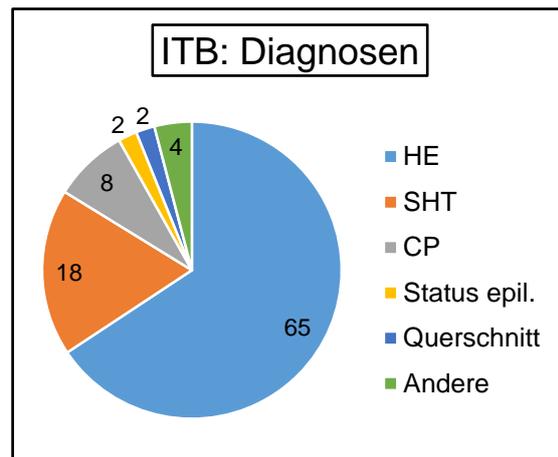
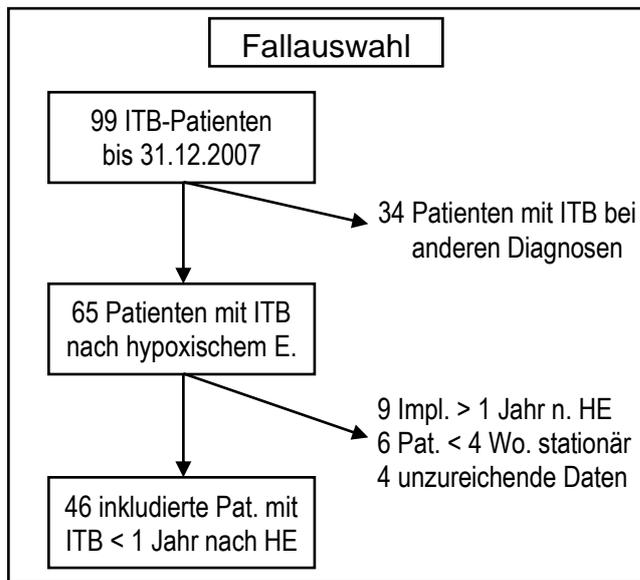


Abb. 6: Diagnosen bei 99 Patienten mit ITB bis zum Stichtatum 31.12.07.

Bei den 65 Patienten nach HE erfolgten 9 Implantationen jenseits des ersten



Jahres nach dem Ereignis. Von den verbleibenden 56 Patienten wurden 6 weniger als 4 Wochen nach der Pumpenimplantation stationär behandelt. Bei 4 lag eine unzureichende Datenlage vor, so dass die Daten von insgesamt 46 Patienten für die Studie ausgewertet wurden.

Abb. 7: Auswahl geeigneter Fälle für die vorliegende Studie.

Etwa 30 dieser Fälle (nicht genau bestimmbar) waren bereits Bestandteil der Übersichtsarbeit bzw. des Buchbeitrags von Kluger, Lütjen et al. [2003 / 2004 (80, 97)].

## 2.2. Erhebung der Patientendaten

Die Auswertung der 46 Patientenakten erfolgte auf Basis der Arztbriefe, Therapieberichte, Protokolle der Visiten und Teambesprechungen sowie der Einträge in den Stationskurven. Für die Erhebung der Medikation (Substanzen und jeweilige Dosierungen) vor und zu verschiedenen Zeitpunkten während der ITB wurden ebenfalls die Stationskurven benutzt. Folgende Informationen wurden extrahiert:

### 2.2.1. Patienten und Diagnosen

Es wurde für alle Patienten die Art des hypoxischen Ereignisses und das Alter beim HE erhoben. Es wurden die Eckdaten zu den vorherrschenden klinischen Befunden extrahiert [Bewusstseinszustand, Art der motorischen Bewegungsstörung (Spastik, Dystonie), vegetative Dysregulation, Unruhe, Schmerzen]. Diese Daten werden in Tabelle 3 (S. 30f) gezeigt, zusammen mit dem Pumpentyp und der Medikation vor / nach Implantation:

Patienten der vorliegenden Arbeit (n = 46)					
Pat. (m/w)	Alter (J;M)	Hypoxisches Ereignis	Symptome vor ITB	Pumpentyp	Medikamente
1 (m)	2;7	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast. TP, Schmerzen, Epil.	Infusaid No. 500	Bac, DZP, Bed.
2 (m)	6;8	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast. TP, veget. Dysreg., Schreiuunruhe	Infusaid No. 500	Bac, TZP, Bed.
3 (m)	4;10	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast. TP, veget. Dysreg., Schmerzen, Epil	Infusaid No. 500	Bac, Bed.
4 (m)	1;10	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast. TP, Unruhezustände, Epil.	Infusaid No. 500	Bac, Bed.
5 (m)	8;2	Ertrinkungs-unfall	SMB, spast. TP, veget. Dysreg., Epil.	Infusaid No. 100	TZP, Bed.
6 (m)	2;4	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast. TP, veget. Dysreg., Schreiuunruhe	Infusaid No. 100	Bac, TZP, DZP, Bed.
7 (m)	18;0	Intoxikation b. Drogenabusus	SRW, spast. TP, Schmerzen	Infusaid No. 400	Bac, Bed.
8 (m)	4;8	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast. TP, veget. Dysreg., Unruhe, Epil.	Anschütz IP20.1	Bac, TZP, Propr, Bed.
9 (m)	3;3	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast. TP, veget. Dysreg., Epil.	Anschütz IP20.1	Bac, Bed.
10 (w)	10;10	Status asthmaticus	SRW, spast. TP, Irritabilität / Schreckreaktionen	Anschütz <sup>1</sup> IP20.1	Bac, DZP, Lmp
11 (m)	1;9	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast.-dyst. TP, veget. Dysreg., Schmerzen, Epil.	Anschütz <sup>1</sup> IP20.1	Bac, TZP, Chlh, Bed.
12 (m)	11;4	Strangulation	SRW, spast. TP, veget. Dysreg., Schmerzen	Infusaid No. 550	Bac, TZP, Cld, Propr, Bed.
13 (w)	4;1	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast.-dyst. TP, veget. Dysreg., Unruhe, Epil.	Anschütz <sup>1</sup> IP20.1	TZP, Cld, MDZ, DZP, Ket, Bed.
14 (m)	2;3	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast.-dyst. TP, veget. Dysreg., Schmerzen, Epil.	Anschütz <sup>1</sup> IP20.1	Bac, TZP, Bed.
15 (w)	6;5	Hämorrhagie Tonsillektomie	SRW, spast.-dyst. TP, veget. Dysreg., Schreiuunruhe	Anschütz <sup>1</sup> IP20.1	Bac, TZP, Tiz, DZP, Chlp, Bed.
16 (m)	2;2	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast. TP, veget. Dysreg., Schmerzen, Epil.	Isomed <sup>2</sup> 8472	Bac, TZP, Tiz, Bed.
17 (m)	6;7	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast. TP, Epil.	Isomed <sup>2</sup> 8472	Bac, TZP
18 (m)	1;5	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast.-dyst. TP, Schreiuunruhe	Isomed <sup>2</sup> 8472	Bac, TZP, Tiz, Bed.
19 (m)	2;2	Ertrinkungs-unfall	SMB, spast.-dyst. TP, Dysreg., Schreiuunruhe	Archimedes <sup>1</sup> 20 ml	Bac, TZP, Chlp, Chlh, Bed.
20 (w)	2;3	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast. TP, Schmerzen, Epil.	Archimedes <sup>1</sup> 20 ml	Bac, TZP, Tiz, Bed.
21 (w)	14;10	Asystolie	SRW, spast.-dyst. TP, veget. Dysreg., Schreiuunruhe	Synchromed 8615 – 18 <sup>2</sup>	Bac, TZP, Tiz, MDZ, DZP, Chlp, Mo, Bed.
22 (w)	4;0	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast. TP, veget. Dysreg.	Archimedes <sup>3</sup> 20 ml	Bac, TZP, Chlp, Chlh, Bed.
23 (w)	2;10	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast.-dyst. TP, veget. Dysreg., Epil.	Archimedes <sup>3</sup> 20 ml	Bac, TZP, Tiz, Propr, Chlp, Bed.
24 (m)	2;1	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast.-dyst. TP, Epil.	Archimedes <sup>3</sup> 20 ml	Bac, TZP, Bed.
25 (w)	5;11	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast. TP, veget. Dysreg., Unruhe, Epil.	Synchromed EL 8626-10 <sup>2</sup>	Bac, TZP, Propr, Bed.
26 (m)	1;10	Ertrinkungs-unfall	SRW, spast. TP, veget. Dysreg., Epilepsie	Archimedes <sup>1</sup> 20 ml	Bac, TZP, Bed.

27 (m)	3;1	Ertrinkungs- unfall	SRW, spast. TP, veget. Dysreg.	Archimedes <sup>1</sup> 20 ml	TZP, Cld, MDZ, Clz, Lmp, Mo, Bed.
28 (w)	1;10	Ertrinkungs- unfall	SRW, spast. TP, veget. Dysreg., Schreiu ruhe, Epil.	Synchromed EL 8626-10 <sup>2</sup>	Bac, TZP, Bed.
29 (m)	5;5	Ertrinkungs- unfall	SRW, spast.-dyst. TP, veget. Dysreg.	Synchromed EL 8626-18 <sup>2</sup>	Bac, TZP, Cld, Propr MDZ, Clz, Lmp, Mo, Bed.
30 (w)	15;7	Butangas- inhalation	SRW, spast. TP, veget. Dysreg., Unruhe, Epil.	Synchromed EL 8626-18 <sup>2</sup>	Bac, TZP, Propr
31 (m)	15;4	Myokardinfarkt	SRW, spast. TP, Epil.	Synchromed EL 8626-18 <sup>2</sup>	Bac, Tiz, Cld, Bed.
32 (w)	3;9	Ertrinkungs- unfall	SRW, spast.-dyst. TP, veget. Dysreg., Unruhe, Epil.	Synchromed EL 8626-10 <sup>2</sup>	Bac, TZP, Cld, MDZ, Clz, Mo, Bed
33 (m)	1;4	Ertrinkungs- unfall	SRW, spast.-dyst. TP, veget. Dysreg., Schmerzen	Synchromed EL 8626-10 <sup>2</sup>	Bac, TZP, Cld, MDZ, Clz, Bed.
34 (m)	1;2	Ertrinkungs- unfall	SRW, spast. TP, Unruhe, Epil.	Archimedes <sup>3</sup> 20 ml	Bac, TZP, Cld, DZP, Bed.
35 (m)	1;8	Ertrinkungs- unfall	SRW, spast.-dyst. TP, veget. Dysreg., Schreiu ruhe, Epil.	Synchromed EL 8626-10 <sup>2</sup>	Bac, TZP, Cld, MDZ, Clz, Mo, Pirt, Bed.
36 (w)	4;3	Narkose- Zwischenfall	SRW, spast.-dyst. TP, veget. Dysreg., Schreiu ruhe, Epil.	Synchromed EL 8626-10 <sup>2</sup>	Bac, TZP, Cld, MDZ, Chlh, Mo, Bed.
37 (m)	2;3	Ertrinkungs- unfall	SRW, spast.-dyst. TP, veget. Dysreg., Schreiu ruhe	Synchromed EL 8626-10 <sup>2</sup>	Bac, TZP, Propr, Mo, Bed.
38 (w)	1;9	Ertrinkungs- unfall	SRW, spast. TP, veget. Dysreg., Schreiu ruhe, Epil.	Synchromed II 8637 – 20 <sup>2</sup>	Bac, TZP, Cld, MDZ, Bed.
39 (m)	1;11	Aspiration bei Erbrechen	SRW, spast. TP, veget. Dysreg., Unruhe, Epil.	Synchromed II 8637 – 20 <sup>2</sup>	Bac, TZP, Cld, MDZ, Bed.
40 (m)	1;6	Erdnuss- Aspiration	SRW, spast. TP, Epil.	Synchromed II 8637 – 20 <sup>2</sup>	Bac, Fta, Bed.
41 (w)	11;3	Ertrinkungs- unfall	SRW, spast. TP, veget. Dysreg.	Synchromed II 8637 – 40 <sup>2</sup>	Bac, TZP, Cld, Bed.
42 (m)	5;0	Trachealkanü- lendislokation	SRW, spast.-dyst. TP, Epil.	Synchromed II 8637 – 20 <sup>2</sup>	Bac, TZP, Bed.
43 (m)	9;8	Verschüttung	SRW, spast. TP, veget. Dysreg., Schmerzen, Epil.	Synchromed II 8637 – 20 <sup>2</sup>	Bac, TZP, Cld, Mo, Bed.
44 (m)	2;11	Ertrinkungs- unfall	SRW, spast.-dyst. TP, veget. Dysreg., Epil.	Synchromed II 8637 – 20 <sup>2</sup>	Bac, Cld, MDZ, Bed.
45 (w)	2;4	Ertrinkungs- unfall	SRW, spast. TP, veget. Dysreg., Epil.	Synchromed II 8637 – 20 <sup>2</sup>	Bac, Cld, MDZ, Bed.
46 (w)	12;2	Kardiogener Schock	SRW, spast. TP, Irritabilität, Epil.	Synchromed II 8637 – 20 <sup>2</sup>	Bac

Tab. 3: Überblick der Patienten der vorliegenden Studie in chronologischer Reihenfolge der Implantation [m = männlich / w = weiblich], Alter [J = Jahr / M = Monat] bei hypoxischen Ereignis; spast. TP = spastische Tetraparese, spast.-dyst. TP = spastisch-dystone Tetraparese, veget. Dysreg. = vegetative Dysregulation, Epil. = Epilepsie; Pumpenmodelle der Firmen <sup>1</sup>Tricumed, <sup>2</sup>Medtronic, <sup>3</sup>Codman; Medikamente: Bac = Baclofen, TZP = Tetrazepam, Tiz = Tizanidin, Cld = Clonidin, Propr = Propranolol, MDZ = Midazolam, DZP = Diazepam, Chlp = Chlorprothixen, Clz = Clorazepat, Chlh = Chloralhydrat, Lmp = Levomepromazin, Mo = Morphin, Pirt = Piritramid, Ket = Ketamin, Fta = Fentanyl, Bed = „Bedarfsmedikation“].

Auch wurden die Nebendiagnosen und Vorerkrankungen der Patienten festgehalten. In den meisten Fällen waren Befunde einer cerebralen Bildgebung in den Patientenakten abgelegt. Auf eine Nachbefundung der Bildgebung wurde verzichtet, da die Beschreibung der hypoxisch-ischämischen Läsionen des ZNS

nicht Thema dieser Arbeit ist. Die CT- bzw. MRT-Befunde wurden zusammengefasst. Dabei stand die Feststellung im Vordergrund, ob bei den Patienten eine für einen Zustand nach akutem hypoxischem Ereignis typische Läsion vorlag (vgl. Abs. 1.2.2.2., S. 3f).

## **2.2.2. Intrathekale Testung und Implantation des Pumpensystems**

### **2.2.2.1. Intrathekale Baclofentestung**

Bei den Patienten, bei denen vor Beginn der ITB eine Testung mit intrathekalem Baclofen erfolgte, wurde notiert, worin die Indikation für eine Testung bestand, wie die Testung erfolgte (über mehrere Tage via intrathekaler Katheter oder per Bolustestung mittels lumbaler Liquorpunktion (vgl. Abs. 1.4.2., Seite 17f), und ob sich Komplikationen durch die Testung ergaben.

### **2.2.2.2. Daten zu Implantation und verwendeten Pumpenmodellen**

Es wurden der Zeitpunkt der Implantation in Relation zum hypoxischen Ereignis, das Alter bei der Implantation und der Zeitraum zwischen Pumpenimplantation und Entlassung aus der Klinik notiert und grafisch dargestellt. Es wurde festgehalten, welcher Pumpentyp (Gasdruckpumpe oder elektronische Pumpe) und welches Fabrikat bei den einzelnen Patienten implantiert wurden. Es wurde die ITB-Dosis für jeden Patienten nach 1, 2, 4, 8 und 12 Wochen notiert.

### **2.2.2.3. Komplikationen und Nebenwirkungen der ITB**

Es wurden Anzahl und Art der nach der Implantation des Pumpensystems aufgetretenen behandlungsbedürftigen Komplikationen und die operativen Revisionen und / oder Explantationen pro Implantationsjahr bzw. Altersgruppe erfasst. Auf Grund des in der Arbeit von Kluger et al. (80) vermuteten Zusammenhangs zwischen einer intrathekalen Baclofentestung mit Intraspinalkatheter und nach der Pumpenimplantation auftretenden Komplikationen wurden die Komplikationen mit bzw. ohne eine vorangegangene Testung über Katheter erhoben. Da bei kleinen und bei kachektischen Patienten eine subcutan eingebrachte Medikamentenpumpe oftmals deutlich aus dem Niveau des Abdomens hervorsteht, wurde zudem die Höhe der implantierten

Pumpen als möglicher Risikofaktor für Komplikationen erhoben (35, 74, 102, 103, 116, 152, 153).

Mittels schrittweiser linearer Regressionsanalyse wurde der Einfluss der o. g. Variablen: Implantationsjahr, Alter des Patienten bei Implantation, vorherige Testung mittels Katheter (ja / nein) und Höhe der implantierten Pumpe auf die abhängige Variable „Patient mit mindestens einer Komplikation“ untersucht. Kriterium für die Aufnahme eines Wertes war ein p-Wert von  $\leq 0,05$ , für den Ausschluss ein p-Wert von  $\geq 0,10$ . Für die aufgenommenen Variablen erfolgte eine Varianzanalyse (ANOVA). Die Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS®.

Es wurden die unerwünschten Wirkungen der ITB erhoben. Es wurden Auftreten bzw. Verlauf einer eventuell vorhandenen Epilepsie notiert und es wurde festgestellt, ob diese als „pharmakoresistent“ einzuordnen war: Der Begriff einer Pharmakoresistenz bei Epilepsie ist definiert als das Versagen, in Bezug auf eine langanhaltende Anfallsfreiheit, von zwei Behandlungsversuchen mit vertragenen sowie angemessen ausgewählten und eingesetzten Antiepileptika (89). Die Anfallsaktivität wurde entsprechend den Beschreibungen in den Unterlagen als „hoch“, „gering“ oder mit „keine Anfälle“ bewertet.

### **2.2.3. Daten zur Wirkung der intrathekalen Baclofentherapie**

#### **2.2.3.1. Bewertung der ITB-Wirkungen durch das Behandlungsteam**

Aus den Berichten, Visiten- und Gesprächsprotokollen wurden die bei den einzelnen Patienten vorliegenden Hauptsymptome nachvollzogen, welche die Indikation für die ITB darstellten (Reduktion des muskulären Hypertonus und / oder Verbesserung der vegetativen Regulation / Unruhe / Schmerzen).

Schriftliche Bewertungen bezüglich der Wirkung der ITB bei den einzelnen Patienten, wie sie innerhalb des Behandlungsteams wahrgenommen wurde, wurden extrahiert. Die in den Patientenunterlagen verwendeten Begrifflichkeiten waren: „gute“ / „mäßige“ / „keine Wirkung“ (vgl. Abs. 1.5., S. 25f). Für die vorliegende Arbeit wurden diese so beschriebenen ITB-Effekte in die Kategorien „wirksam“ oder „nicht wirksam“ einsortiert: Bei der Bewertung „gut“ wurde die ITB als „wirksam“ angenommen. Ein Eintrag „mäßige Wirkung“ veranlasste zur

genaueren Recherche in den vorhandenen Patientenberichten, um herauszufinden, ob ein als „mäßig“ beschriebener Effekt für den jeweiligen Patienten eine Verbesserung gegenüber der Situation vor der ITB darstellte. Wenn dies der Fall war, wurde die ITB ebenfalls als „wirksam“ gewertet. In den anderen Fällen wurde die ITB als „nicht wirksam“ eingestuft.

Diese Bewertung erfolgte für den muskulären Hypertonus (spastisch oder spastisch-dyston), die Dystonie, die vegetative Dysregulation und Unruhe- / Schmerzzustände.

### **2.2.3.2. Bewertung der motorischen Fähigkeiten vor und während der ITB**

Aus den Krankenakten wurden deskriptiv die motorischen Fähigkeiten extrahiert, welche die Patienten während der ITB erlernten. Zur Kategorisierung der grobmotorischen Fähigkeiten wurde das Gross Motor Function Classification System (GMFCS) benutzt (vgl. Abs. 1.3.3.2., S. 10), und es wurde erhoben, ob sich die Kopf- bzw. Rumpfkontrolle während der ITB verbesserte oder verschlechterte.

Das GMFCS ist ein standardisiertes, gut validiertes und reliables System zur Klassifizierung der grobmotorischen Fähigkeiten von Patienten mit Cerebralparese (CP) (120). Der grobmotorische Entwicklungsstand der Kinder und Jugendlichen mit CP wird in die Stufen I bis V des GMFCS eingeordnet, an Hand von altersabhängigen Beschreibungen der typischen motorischen Leistungen in jeder Stufe. Aus dieser Einordnung ergeben sich bei CP zusätzlich prognostische Hinweise bezüglich der weiteren motorischen Entwicklung und möglicherweise zukünftig notwendigen medizinischen Maßnahmen (66, 120).

Zwar ist das GMFCS für Kinder und Jugendliche mit der Diagnose Cerebralparese entwickelt und validiert worden, dennoch erlaubt das Klassifikationssystem auch bei Patienten mit Bewegungsstörungen anderer Ätiologie eine altersabhängige Kategorisierung ihrer grobmotorischen Fähigkeiten in fünf Stufen. Hierdurch entsteht ein Überblick über ihren jeweiligen grobmotorischen Entwicklungsstand, wenn auch ohne die bei Patienten mit CP beinhalteten prognostischen Implikationen.

Die in den Krankenakten enthaltenen Angaben zu den grobmotorischen Fähigkeiten der 46 Patienten der vorliegenden Studie wurden retrospektiv für den Zeitraum vor der Implantation und einen zweiten Zeitraum während der ITB und möglichst kurz vor der Entlassung des Kindes erhoben und an Hand des GMFCS in eine der fünf Stufen eingeordnet. Hierzu wurde das GMFCS – expanded and revised – von 2007 in der deutschen Übersetzung von März 2014 als Grundlage benutzt (66, 121).

Es wurden Angaben zur Kopf- und Rumpfkontrolle bei den 46 Patienten vor bzw. während der intrathekalen Baclofentherapie aus den Unterlagen exzerpiert. Eine einheitlich gestaltete qualitative Beschreibung dieser Fähigkeiten konnte retrospektiv nicht erhoben werden, daher erfolgte eine Beschränkung auf die Aussagen:

„Kopfkontrolle vorhanden: ja / nein“

„Rumpfkontrolle vorhanden: ja / nein“.

Diese Frage wurde für jeden der Studienpatienten mittels der beschreibenden Informationen aus den Akten beantwortet.

Genauere Methoden, um die Auswirkungen der intrathekalen Baclofentherapie auf die motorische Bewegungsstörung zu untersuchen, wie standardisierte Erhebungen der motorischen Symptome bei den Patienten zu festen Zeitpunkten vor und während ITB, z. B. mit Messung der Bewegungs- und Kraftgrade, der Gelenkwinkel, des Muskeltonus und / oder einer quantitativen Messung der dystonen Bewegungsanteile mittels etablierter Messverfahren [z. B. Barry-Albright- bzw. Burke-Fahn-Marsden-Dystonie-Skala (21, 31)] waren nicht regelmäßig dokumentiert worden.

### **2.2.3.3. Beurteilung der ITB-Wirkung auf die vegetative Regulation und Unruhezustände / Schmerzen**

Die Bewertung, ob die ITB bei vegetativer Dysregulation, Unruhe- und / oder Schmerzzuständen wirksam war, erfolgte vornehmlich nach dem in Abs. 2.2.3.1. (S. 33f) dargelegten Procedere an Hand der schriftlich erfassten Beurteilungen durch das Behandlungsteam. Schmerzen und Unruhezustände / Irritabilität

anderer Ursache wurden gemeinsam beurteilt, da eine Unterscheidung klinisch oftmals nicht möglich ist.

Nicht konsequent erhoben werden konnten aus den Patientenakten Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck und Temperatur für die Abschätzung des Behandlungserfolges bei vegetativer Dysregulation. Diese Werte wurden nach der Implantation oftmals nur noch über eine kurze Zeitdauer regelmäßig dokumentiert, da in den meisten Fällen später hierfür keine Notwendigkeit mehr bestand. In vielen Fällen wurden sie nur noch dann in der Patientenkurve notiert, wenn der Patient auf Grund von Fieber, Schmerzen oder Erregungszuständen anderer Ursache wieder auffällig wurde. Diese Werte waren nicht repräsentativ für die allgemeine Verfassung des Patienten und wurden daher für diese Arbeit nicht verwendet.

#### **2.2.4. Medikamentenverläufe vor / während der ITB**

Alle 46 Patienten erhielten nach ihrer Aufnahme in die Frührehabilitation auf Grund der schweren Spastik / Dystonie, ggf. vegetativen Dysregulation, wegen der Unruhezustände und / oder Schmerzen systemisch (enteral und / oder intravenös) Medikamente mit sedierender Haupt- und in unterschiedlichem Ausmaß möglicher sedierender Nebenwirkung (vgl. Tabelle 2, S. 15). Diese können einen einschränkenden Einfluss auf die Aufmerksamkeit und Wachheit und somit auf die Rehabilitationsfähigkeit der Patienten haben, in Abhängigkeit von der Anzahl, der Dosierung und dem spezifischen sedierenden Potential der gewählten Substanzen.

Um ein genaues Bild über das Ausmaß und den zeitlichen Verlauf der Medikation vor und nach dem Implantationszeitpunkt zu erhalten, wurden für die Erhebung der muskelrelaxierenden, die vegetative Situation beeinflussenden, sedierenden oder analgetischen Medikamente folgende Zeitpunkte ausgewählt: 8 / 4 / 2 / 1 / 0 vor, 2 / 3 / 4 / 6 / 8 / 12 Wochen nach der Implantation.

Die Zeitabstände vor der Implantation wurden derart gewählt, dass einerseits bei jenen Patienten, die über einen längeren Zeitraum behandelt wurden, ein langfristiger Verlauf dargestellt werden konnte, andererseits auch die Verläufe bei jenen Patienten erfasst wurden, bei denen die Pumpenimplantation bereits

kurz nach der Aufnahme zur Frührehabilitation erfolgte. Die nach der Implantation zunächst engen Zeitabstände spiegeln die Erfahrung aus der klinischen Arbeit wider, nach der sich die schnellsten Veränderungen in den ersten Wochen nach der Pumpenimplantation ergeben. Zusätzlich werden so die Veränderungen auch bei jenen Patienten erfasst, die bereits nach wenig mehr als vier Wochen entlassen wurden oder bei denen eine frühzeitige Explantation des Gerätes erfolgen musste. Die Dosis eine Woche postoperativ wurde nicht berücksichtigt, um eine Beeinflussung durch die medikamentöse Behandlung wegen postoperativer Schmerzen oder Unruhezuständen auszuschließen.

Die Medikamentengaben waren bei allen Patienten durchgehend und detailliert in den Stationskurven dokumentiert. Für jeden der o. g. Zeitpunkte wurde für jeden behandelten Patienten und jedes Medikament die verabreichte Tagesdosis errechnet und durch das jeweils aktuelle Gewicht des Patienten dividiert, um zur Dosisangabe „Dosis (mg oder µg) / kg Körpergewicht / Tag“ zu gelangen. Bei den Patienten, bei denen die Pumpe innerhalb von 12 Wochen postoperativ explantiert werden musste, wurden nur jene Medikamentengaben berücksichtigt, die während der ITB erfolgten.

Die Dosierungen wurden für jede Substanz in eine Excel®-Tabelle eingepflegt, der Median errechnet und eine Grafik erstellt.

Zusätzlich zu der nach einem festen Schema angesetzten Medikation wurden im Fall von damit unzureichender Symptomkontrolle situativ Einzelgaben weiterer Medikamente verabreicht, im Folgenden als „Bedarfsmedikation“ oder „Bedarfsgaben“ bezeichnet. Die klinische Erfahrung zeigt, dass es oftmals schwierig ist, einen schwer hirngeschädigten Patienten nach Ausschluss erkennbarer und behandelbarer Ursachen aus Krisensituationen mit massiver Spastik, vegetativer Dysregulation und offensichtlichem Leiden herauszuführen. Neben allgemeinen Maßnahmen wie Zuwendung, Zuspruch, Lagerung sowie Entfernung möglicherweise triggernder Reize kommen Medikamente zum Einsatz, die zusätzlich zu den regelmäßig gegebenen Medikamenten verabreicht werden. Die Frequenz dieser „Bedarfsgaben“ stellt ein gutes Maß für das Ausmaß des Leidensdrucks und die Refraktärität der Störung dar.

Diese Gaben waren in den Stationskurven der Patienten ebenfalls gut belegt und wurden in die Tabellen übernommen. Um bei der Erhebung dieser „Bedarfsmedikation“ tagesabhängigen Schwankungen keine unangemessen hohe Bedeutung zu verleihen, erschien es praktikabel, unabhängig von den verwendeten Substanzen die Anzahl der Gaben pro Woche zu eruieren. Diese wurde bei jedem Patienten für die 8., 4., 2. und letzte Woche vor bzw. die für die 2., 3., 4., 6., 8. und 12. Woche nach der Pumpenimplantation eruiert. Nicht berücksichtigt wurden an dieser Stelle die (als Nebenwirkung oft auch sedierenden) Medikamente, die eindeutig wegen epileptischer Anfälle gegeben wurden. Es wurde die mediane Anzahl an Gaben / Woche errechnet und in die grafische Darstellung übernommen.

Die medianen Dosisverläufe der häufig (d. h. bei > 5 Patienten) verabreichten Medikamente wurden synoptisch in einem Linien-Diagramm dargestellt. Da die absoluten Dosisangaben der einzelnen Substanzen nicht vergleichbar und somit nicht in einer Grafik darstellbar sind, wurde für jedes Medikament der mediane Wert zum Zeitpunkt 0 (d. h. am Tag vor der Implantation) als „100 %“ festgelegt und die mediane Dosis zu den o. g. festgelegten Zeitpunkten vor / während der ITB ins Verhältnis zu diesem Wert gesetzt. Die Wahl des Zeitpunkts 0 als Referenzzeitpunkt erfolgte auf Grund der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume der Patienten; die Medikation am Tag vor der Pumpenimplantation war bei allen Patienten dokumentiert.

Es wurde für jeden Patienten und jeden Zeitpunkt prä- bzw. postoperativ die Anzahl der fest angesetzten Medikamente erhoben. Die Anzahl pro Patient wurde grafisch im Zeitverlauf dargestellt. Für jeden Zeitpunkt wurde die mediane Anzahl der Medikamente / Patient errechnet.

## 2.2.5. Beurteilung der Bewusstseinslage vor / während der ITB

### 2.2.5.1. Einteilung in Vigilanzzustände

Eine wesentliche Diagnose bei allen 46 Patienten zu Beginn der Frührehabilitation war die schwere Bewusstseinsstörung (vgl. Abs. 1.3.3.1., S. 7f). Es wurde retrospektiv für jeden Patienten der Grad der Vigilanzminderung vor bzw. während der ITB in die aktuell gültigen Stadien-Bezeichnungen eingeteilt. Hierzu wurden in den Berichten und Einträgen dokumentierte Beschreibungen der Patienten ermittelt, welche nach den praktisch-klinischen Vorgaben von Giacino et al. (2002) sowie Ashwal et al. (2003, 2004) zur Einteilung in eines der folgenden Vigilanzstadien führen (13, 14, 55):

- Syndrom reaktionsloser Wachheit (SRW): Kinder im SRW können Laute produzieren, lächeln, weinen, zufällige Bewegungen von Augen, Kopf, Rumpf oder Extremitäten zeigen. Es fehlen reproduzierbare Reaktionen, visuelles Fixieren oder Verfolgen. Die neurologischen Reflexe sind meistens erhalten, Kauen und Schlucken sind in der Regel beeinträchtigt (14).
- Syndrom minimalen Bewusstseins (SMB): Mindestens eines der folgenden drei Kriterien ist nach Giacino et al. [2002 (55)] im SMB erfüllt:
  1. Der Patient kann einfache Aufforderungen befolgen;
  2. Der Patient zeigt klar verständliche Äußerungen;
  3. Der Patient zeigt zielgerichtetes Verhalten.

In Abgrenzung zum SRW können Kinder im SMB begrenzte, jedoch reproduzierbare einfache Kommunikation zeigen, und sie können erkennbar Schmerz empfinden (13). Dies kann sich z. B. durch adäquates Lachen oder Weinen als Antwort auf sprachliche oder visuelle emotionale Reize äußern, durch Äußerungen oder Gesten als direkte Antwort auf eine Frage, gezieltes Greifen, Berühren oder Festhalten eines Objektes, Augenfolgebewegungen oder anhaltende Fixation von sich bewegenden oder von „ins Auge fallenden“ Objekten (55).

- Erwachen aus dem SMB (EMCS): Der Patient zeigt Kommunikationsmöglichkeiten oder sinnvollen Objektgebrauch und ist schwer behindert.

- Normales Bewusstsein: In der vorliegenden Arbeit werden die Patienten als „wach“ bezeichnet, wenn dies in den Unterlagen in dieser Form erfolgte oder die Zustandsbeschreibung diese Einordnung zuließ.

#### **2.2.5.2. Koma-Remissions-Skala**

Bei der Koma-Remissions-Skala (KRS) nach K. von Wild handelt es sich um ein validiertes, reliables und im deutschsprachigen Raum verbreitetes Instrument zur Messung der Komatiefe in der Phase der Frührehabilitation nach einer Hirnschädigung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten [vgl. Abs. 1.3.3.1., S. 8; (63, 141, 159)]. Zur Durchführung der KRS werden dem Patienten verschiedene Stimuli dargeboten, die geeignet sind, Reaktionen in den folgenden sechs Bereichen hervorzurufen: Erweckbarkeit / Aufmerksamkeit, motorische Antwort, Antwort auf akustischen Reiz, Antwort auf visuellen Reiz, Antwort auf taktilen Reiz, sprechmotorische Antwort (vgl. Anhang, S. 105). Die jeweilige Reaktion wird beobachtet und in eine Skala möglicher Antworten des Patienten eingeordnet. Jeder Reaktionsqualität ist ein Punktwert zugeordnet, zuletzt wird die Gesamtsumme errechnet. Unter Berücksichtigung von sich einschränkend auswirkenden sensorischen oder motorischen Ausfällen (z. B. Visuseinschränkungen, Hörverlust, Aphasie) ergibt der Gesamtwert einen Überblick über die Komatiefe zum Zeitpunkt der Untersuchung und erlaubt durch Wiederholungen in zeitlichen Abständen eine quantitative Verlaufsbeurteilung, die auch geringe Veränderungen der Vigilanz des Patienten erfasst (141, 148). Bei den meisten der 46 Kinder und Jugendlichen dieser Studie traten im Verlauf der Frührehabilitation Veränderungen ihrer Vigilanz auf. Bei 23 / 46 Patienten wurde der Wachheitsgrad durch die Koma-Remissions-Skala zu verschiedenen Zeitpunkten vor Beginn und während der ITB durch das Behandlungsteam dokumentiert. Diese KRS-Punktwerte vor und zu einem möglichst späten Zeitpunkt nach der Pumpenimplantation wurden in die vorliegende Arbeit übernommen. Bei den anderen 23 Patienten wurde die KRS nicht oder nur einmalig durchgeführt.

### **2.2.5.3. Bewertung der Bewusstseinslage vor / während der ITB**

Schriftliche Bewertungen bezüglich des Verlaufs der Vigilanz, Aufmerksamkeit und Wahrnehmungsfähigkeit bei den einzelnen Patienten, wie sie innerhalb des Behandlungsteams wahrgenommen wurden, wurden aus den Krankenakten extrahiert. Die dargestellten Veränderungen während der ITB wurden in die Kategorien „Vigilanz verbessert“ oder „gleichbleibend“ eingeteilt. Bei den Patienten mit verbesserter Vigilanz wurde aus den Arztbriefen, Therapieberichten und Protokollen herausgesucht, ob das Behandlungsteam diese Verbesserung auf die Effekte der intrathekalen Baclofentherapie zurückführte. Bei den Patienten, bei denen dies der Fall war, wurde die Kategorie „Vigilanz verbessert, V. a. ITB-Effekt“ vergeben (V. a. = Verdacht auf).

Um zu überprüfen, ob bei jenen Patienten, die aufwachten, eine Wirkung des intrathekalen Baclofens bestehen könnte, wurde bei ihnen der zeitliche Ablauf zwischen dem hypoxischen Ereignis, der Pumpenimplantation, dem Absetzen von Medikamenten und dem Beginn des Erwachens eruiert und dargestellt. Auch wurde eruiert, wie die Vigilanzentwicklung bei jenen Patienten war, bei denen die Pumpe frühzeitig explantiert werden musste.

### **2.3. Analyse und Darstellung der erhobenen Daten**

An Hand der aus den Krankenakten zu erhebenden Informationen wurden in MS Excel® Tabellen angelegt. Die Daten der für die vorliegende Studie ausgewählten Patienten wurden in diese Tabellen eingepflegt, anonymisiert und mittels Excel-Tools grafisch dargestellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientendaten, Diagnosen und klinische Befunde

##### 3.1.1. Patienten und hypoxische Ereignisse

Bei den 46 Kindern und Jugendlichen aus der vorliegenden Studie handelte es sich um 30 Jungen und 16 Mädchen. Die Patienten waren bei dem hypoxischen Ereignis zwischen 1;2 und 18;0 Jahre alt (Median 3;2 Jahre):

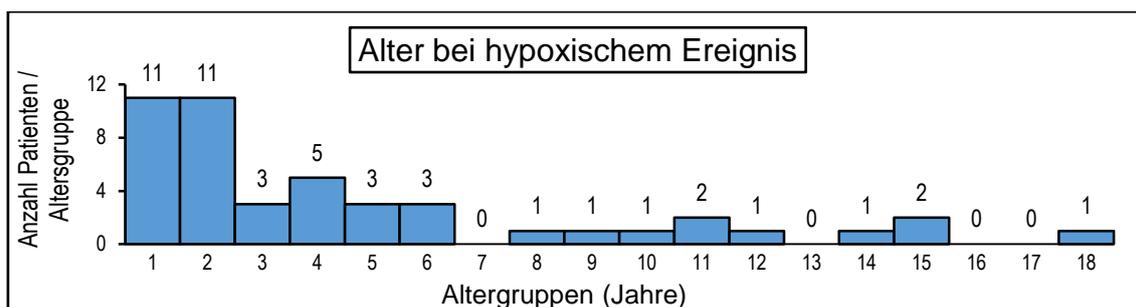


Abb. 8: Alter der Patienten beim hypoxischen Ereignis.

Bei 33 der 46 Patienten war ein Ertrinkungsunfall ursächlich für die hypoxisch-ischämische Hirnschädigung. Bei 3 / 46 Patienten führte eine cardiale Ursache zur Hypoxie (Myokardinfarkt, Kammerflimmern, Asystolie), bei 2 / 46 Patienten ein Herz-Kreislaufstillstand durch eine Intoxikation (Drogenabusus bzw. Butangasinhalation). Je 1 Patient erlitt eine schwere Hypoxie mit Kreislaufstillstand durch:

- eine Strangulation,
- ein Verschüttungstrauma (im Sandloch),
- eine Trachealkanülen-Dislokation,
- die Aspiration einer Erdnuss,
- ein Ereignis mit postprandialer, prolongierter Apnoe (V. a. Aspiration),
- einen Narkosezwischenfall bei einer Adenotomie,
- einen hämorrhagischen Schock nach Tonsillektomie,
- einen schweren Status asthmaticus.

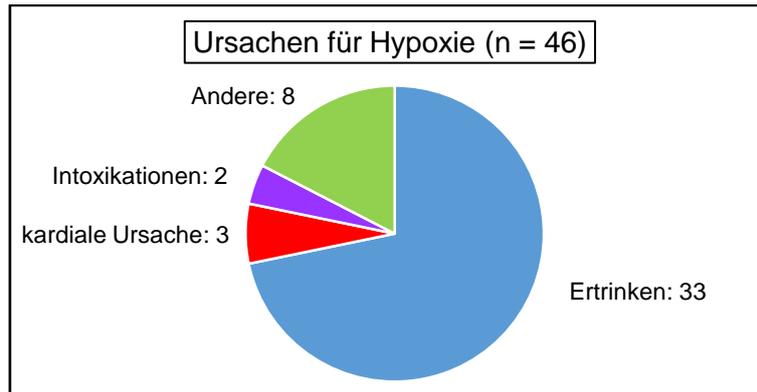


Abb. 9: Hypoxische Ereignisse bei den 46 Patienten.

### 3.1.2. Diagnosen / klinische Befunde

#### 3.1.2.1. Vorerkrankungen

42 / 46 Patienten waren vor dem hypoxischen Ereignis gesund und normal entwickelt. Bei den anderen 4 Patienten fanden sich folgende Vorerkrankungen:

- Patient 1: Tuberöse Sklerose mit Entwicklungsverzögerung und fokaler Epilepsie (Ertrinkungsunfall).
- Patient 39: Z. n. Frühgeburtlichkeit in der 31. Schwangerschaftswoche, perinatale Asphyxie, respiratorische Affektkrämpfe, altersentsprechende Entwicklung (prolongierte Apnoe bei Erbrechen).
- Patient 42: Opitz-Trigonocephalie-Syndrom, Z. n. Frühgeburtlichkeit in der 31. Schwangerschaftswoche, Tracheostoma bei schwerer bronchopulmonaler Dysplasie (Dislokation der Trachealkanüle).
- Patientin 46: Vorbekanntes zyanotisches Herzvitium (Kammerflimmern und kardiogener Schock).

#### 3.1.2.2. Klinische Befunde zu Beginn der Frührehabilitation

Bei allen 46 Kindern und Jugendlichen lag vor der intrathekalen Baclofentherapie eine ausgeprägte Bewusstseinsstörung vor. 44 dieser 46 Patienten befanden sich Stadium reaktionsloser Wachheit (SRW), 2 Patienten im Stadium minimalen Bewusstseins (SMB).

Bei allen Patienten lag eine Tetraparese mit schwerer muskulärer Tonuserhöhung vor, bei 29 Patienten mit vornehmlich spastischer, bei 17 Patienten mit gemischt spastisch-dystoner Muskelhypertonie.

Bei 33 der 46 Patienten bestand eine vegetative Dysregulation mit stark ausgeprägten und sich rezidivierend krisenhaft zuspitzenden sympathikotonen Symptomen. Begleitende Zustände mit Hyperirritabilität / Unruhe / Schmerzen wurden bei 23 von ihnen explizit beschrieben. Solche erethischen Zustände traten auch bei 8 der 13 Patienten auf, die keine vegetativen Krisen hatten. Somit bestand bei insgesamt 31 der 46 Patienten vor Beginn der ITB eine (Schrei-) Unruhe / Irritabilität und / oder Anzeichen für Schmerzen.

Nebendiagnosen: Bei allen der 46 Patienten lag eine ausgeprägte Dysphagie vor. Die Ernährung erfolgte über eine nasogastrale Sonde oder eine percutane endoskopisch angelegte Gastrostomie (PEG) / Gastro-Jejunostomie (PEJ).

In 19 der 46 Fälle kam es rezidivierend zu kritischen Situationen durch bronchopulmonale Aspirationen im Rahmen eines gastroösophagealen Reflux‘ oder bei Erbrechen. Bei 7 Patienten kam es zu Atemwegsverlegungen bei starker Sekretbildung, oftmals in zeitlichem Zusammenhang mit der Gabe sedierender Medikamente. 8 Patienten waren zu Beginn der Frührehabilitation mit einem Tracheostoma versorgt.

Zusätzlich beschriebene Symptome waren: Lagophthalmus bei 5, Opticusatrophie bei 4, Blasenentleerungsstörungen bei 3, rezidivierende Harnwegsinfektionen bei 3 Kindern, eine zentrale Hypothyreose, eine arterielle Hypotonie, eine passagere Herzrhythmusstörung und eine Hyperplasie der Gingiven bei jeweils einem Kind.

### **3.1.3. Cerebrale Bildgebung**

Bei 45 der 46 Patienten lagen Befunde der cerebralen Bildgebung vor, bis 1997 von CT-Aufnahmen (18 Patienten), in der Folgezeit von Magnetresonanztomografien (27 Patienten):

Bei 17 / 18 Patienten mit CT wurde eine generalisierte Atrophie des Gehirns beschrieben, in 2 dieser 17 Fälle mit zusätzlich Läsionen in den Capsulae internaе, bei je einem Patienten mit corticalem Ödem, Basalganglienläsionen bzw. einer cerebellären Läsion. Patient 1 wies in der CT neben Zeichen einer HIE multiple Verkalkungen bei bekannter Tuberöser Sklerose auf.

Bei 24 / 27 Patienten mit MRT wurde eine generalisierte Hirnatrophie festgestellt, in 17 dieser 24 Fälle mit Läsionen / einer Atrophie der Basalganglien, bei je 6 Patienten mit Thalamus-, Marklager bzw. corticalen Läsionen, bei 4 Patienten mit Hirnstammläsionen. Bei 3 Patienten fand sich keine generalisierte Atrophie, jedoch wurden Läsionen der Basalganglien festgestellt, in einem Fall isoliert, in zwei Fällen in Kombination mit Signalveränderungen in Cortex und Marklagern.

Es kann zusammengefasst werden, dass bei 44 der 45 Patienten mit cerebraler Bildgebung Zeichen einer hypoxisch-ischämischen Encephalopathie festgestellt wurden. Bei Patient 3 lag nur der Befund einer CT 2 Tage nach dem hypoxischen Ereignis vor, das unauffällig war. Bei diesem Patienten kam es im Verlauf zu einer weitgehenden Erholung der neurologischen Symptome.

### **3.2. Intrathekale Baclofen-Testung: Methoden, Komplikationen**

Bei 17 der 46 Patienten wurde vor der Implantation der Baclofenpumpe eine Testung mit intrathekalem Baclofen durchgeführt:

- Bei den ersten 12 ITB-Patienten der vorliegenden Studie (1987 – 1996) erfolgte auf Grund der noch geringen Erfahrung mit ITB bei Kindern eine mehrtägige Testung über ein System mit einem spinalen Katheter, der an einen subcutanen Port angeschlossen war. Bei 2 Patienten im Jahr 2001 erfolgte eine Testung mittels eines nach außen geführten Katheters und einer externen Medikamentenpumpe zwecks Überprüfung der Wirksamkeit. Bei 7 dieser insgesamt 14 Patienten kam es während der Testphase zu Komplikationen (2 mit Katheterproblemen, je 1 mit postoperativem Fieber, vorübergehender Kreislaufdepression, vorübergehendem Harnverhalt, akzidenteller Baclofen-Überdosierung, Sepsis / Meningitis).
- Bei 3 Patienten wurde eine Testung per einmaliger Liquorpunktion durchgeführt. Bei 2 dieser 3 Patienten benötigten die Eltern die Testung als Entscheidungshilfe vor der Implantation, bei 1 Patienten wurde eine Aggravation von Schlunddystonien ausgeschlossen (Patient 42). Diese Testungen verliefen ohne Komplikationen.

Bei den übrigen 27 der 46 Patienten wurde auf eine Testung mit intrathekalem Baclofen verzichtet.

### 3.3. Implantation des Pumpensystems, Komplikationen

#### 3.3.1. Zeitpunkt der Implantation, Pumpentypen

Zum Zeitpunkt der Implantation waren die Patienten zwischen 1;6 und 18;11 Jahre alt (Median 3;9 Jahre).

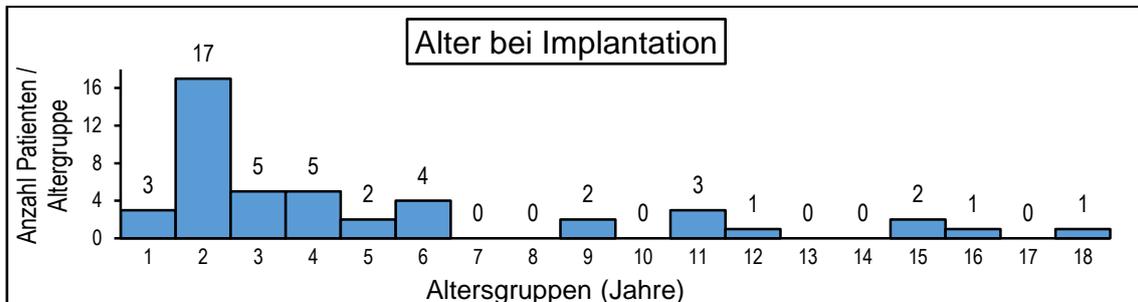


Abb. 10: Alter der 46 Patienten bei der Implantation des Pumpensystems.

Die Baclofenpumpe wurde zwischen 3;6 und 49;5 Wochen nach dem hypoxischen Ereignis (Median 12 Wochen) implantiert. Bei allen Patienten wurde die Pumpentasche subcutan angelegt.

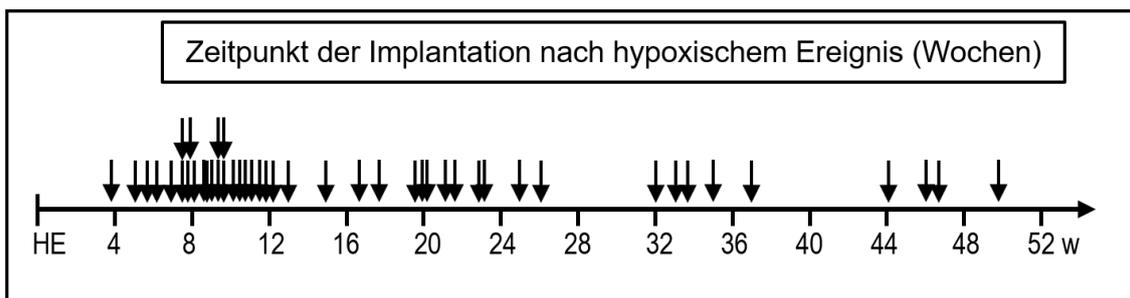


Abb. 11: Zeitpunkte der Implantation nach dem hypoxischen Ereignis (n = 46).

Bei 26 der 46 Patienten wurden Gasdruckpumpen implantiert: 8 Infusaid®, 7 (Tricumed) Anschütz IP20.1®, 3 Medtronic Isomed®, 8 Tricumed (später Codman) Archimedes®. Diese Implantationen fanden bis Januar 2001 statt, 2003 wurde bei einem zierlichen Kleinkind (Patient 34) eine extra nochmals angefertigte Archimedes® Pumpe implantiert.

Bei 20 der 46 Patienten wurden elektronische Medikamentenpumpen implantiert: 1 Medtronic Synchromed®, 10 Medtronic Synchromed EL®, 9 Medtronic Synchromed II®, beginnend im Jahr 2000, nach Januar 2001 dann bei allen Patienten außer dem o. g. Kind.

Nach der Implantation befanden sich die Patienten noch 5 bis 50;1 Wochen (Median 22;4 Wochen) in frührehabitativer Behandlung an der Abteilung:

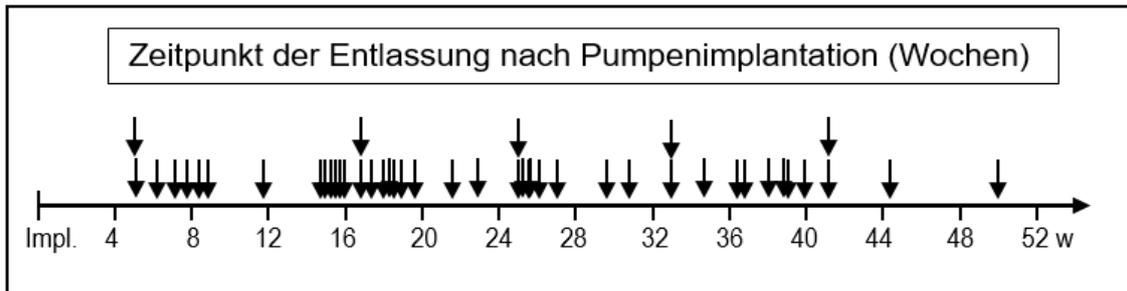


Abb. 12: Zeitpunkte der Entlassung nach der Pumpenimplantation (n = 46).

### 3.3.2. Komplikationen nach der Pumpenimplantation

#### 3.3.2.1. Anzahl und Art der Komplikationen

Bei 21 der 46 Patienten kam es nach der Implantation des Pumpensystems zu 27 behandlungsbedürftigen Komplikationen. Bei 11 Patienten wurden 14 operative Revisionen durchgeführt, 5 Pumpen mussten komplikationsbedingt explantiert werden (in 3 dieser 5 Fälle erfolgte erst eine operative Revision, dann doch die Explantation).

Komplikationen, operative Revisionen und Explantationen			
Postoperative Komplikationen:	n	Revision	Explant.
Wundheilungsstörungen, davon	8		
- ohne Infektion	4	2	0
- mit Infektion	4	3	4
Pumpentaschenerguss, davon infiziert	6	-	1
	2		
Pumpentaschenhämatom	1	1	-
Pumpendislokation	1	1	-
Katheterdislokation / -defekt	3	3	-
Probleme wegen Pumpenpositionierung	3	2	-
Dosisunregelmäßigkeiten	2	1	-
Keine eindeutige ITB-Wirkung	2	1	-
Wirkverlust	1	-	-

Tab. 4: Übersicht Komplikationen / operative Revisionen / Explantationen.

Bei Patient 1 waren 3 Revisionen notwendig (2 wegen Wundheilungsstörung, 1 wegen Pumpendislokation), bei erneuter Wundinfektion erfolgte dann schließlich die Explantation. Bei Patient 9 waren 2 Revisionen notwendig (wegen Positionierung zu nahe am Beckenkamm bzw. Katheterdiskonnektion).

Bei zwei Kindern (Patienten 21 und 36) ohne eindeutige ITB-Wirkung wurden bei V. a. Katheterdysfunktion eine Kontrastmitteldarstellung des Katheters bzw. eine operative Exploration durchgeführt, jeweils ohne wegweisenden Befund.

### 3.3.2.2. Analyse möglicher Risikofaktoren für Komplikationen

Implantationsjahr: Im Beobachtungszeitraum traten bei 0 – 4 Patienten / Jahr behandlungsbedürftige Komplikationen auf. Operative Revisionen wurden bei 0 – 2 Patienten / Jahr durchgeführt. Jeweils eine Explantation war in den Jahren 1987, 1989, 1996, 1997 und 1998 notwendig:

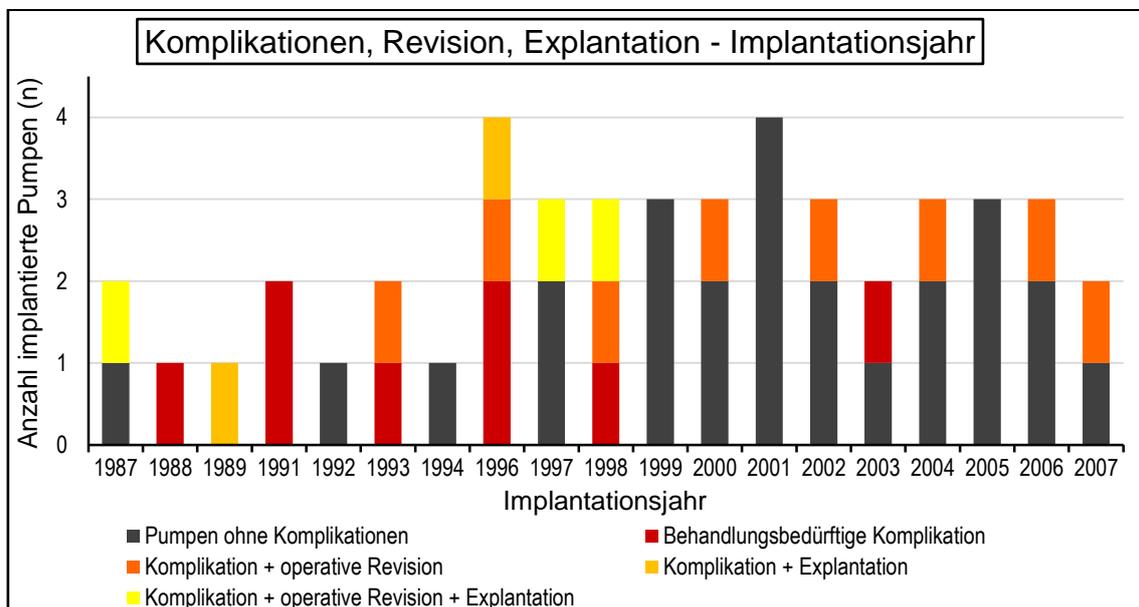


Abb. 13: Behandlungsbedürftige Komplikationen, Revisionen, Explantationen / Jahr.

Von 1987 bis 1998 kam es bei 15 / 20 Implantationen zu Komplikationen und zu insgesamt 5 Explantationen. Von 1999 bis 2007 kam es bei 6 / 26 Implantationen zu Komplikationen, und es musste keine Explantation mehr erfolgen. Es war keine grundlegende Veränderung der Operationstechnik oder der postoperativen Behandlung als Erklärung für die niedrigere Inzidenz von Komplikationen und Explantationen ab 1999 eruiert.

### Alter bei der Implantation:

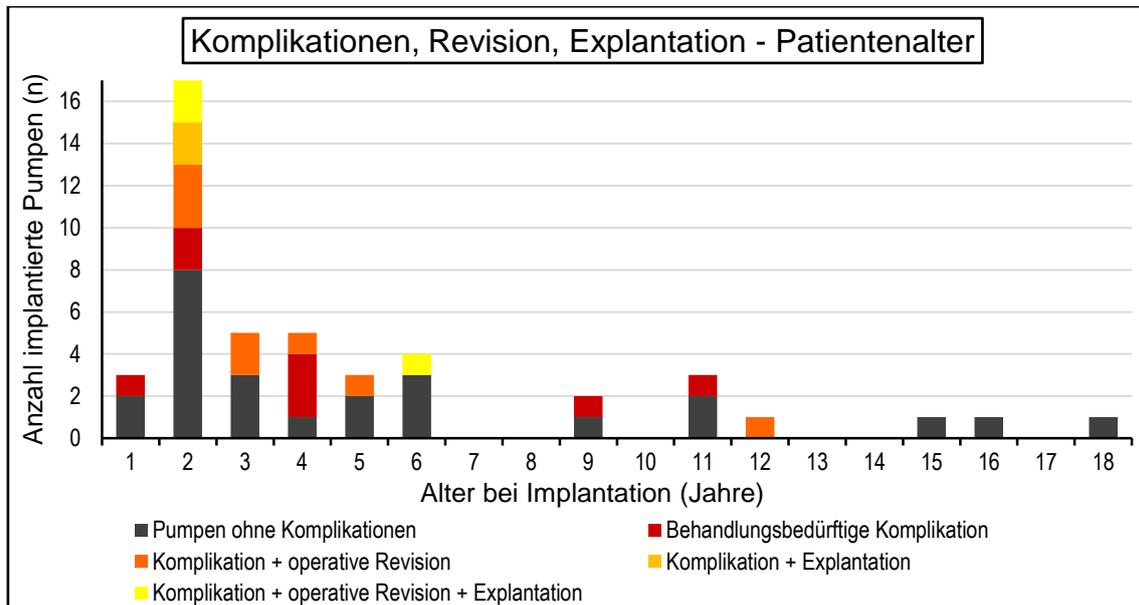


Abb. 14: Behandlungsbedürftige Komplikationen, Revisionen, Explantationen / Altersgruppe.

Am häufigsten traten behandlungsbedürftige Komplikationen in der Gruppe der zweijährigen (9 / 17) und der vierjährigen Kinder (4 / 5) auf. Explantationen wurden bei 4 der zweijährigen Kinder sowie bei einem sechsjährigen Patienten durchgeführt.

Vorangegangene Testung mit Spinalkatheter: Bei 9 / 14 Patienten mit vor der Pumpenimplantation erfolgter intrathekaler Baclofentestung mittels eines Intraspinalkatheters kam es nach der Implantation des Pumpensystems zu mindestens 1 behandlungsbedürftigen Komplikation. Bei 2 dieser 9 Patienten wurde mindestens eine operative Revision, bei 3 Patienten eine Explantation des Pumpensystems notwendig.

Bei Patienten ohne vorausgegangene Testung mit Katheter kam es hingegen nur bei 12 / 32 zu mindestens 1 Komplikation, mit operativer Revision bei 9 / 12 und Explantation in 2 / 12.

Höhe der implantierten Pumpenmodelle: Die Außenhöhe der implantierten Medikamentenpumpen variierte zwischen 15 mm und 28 mm:

<b>Anzahl der Komplikationen, operativen Revisionen und Explantationen bei verschiedenen Höhen der implantierten Pumpenmodelle</b>					
<b>Pumpenmodell</b>	<b>Höhe (mm)</b>	<b>Anzahl Pumpen</b>	<b>Komplikationen</b>	<b>Op. Revision</b>	<b>Explantationen</b>
(Tricumed)/ Anschütz IP20.1	15	7	6	3	2
Medtronic Synchromed II 8637 – 20 ml	19,5	8	2	2	0
Tricumed / Codman Archimedes 20 ml	20	8	3	3	1
Medtronic Synchromed EL 8626 – 10 ml	21,6	7	2	1	0
Medtronic Isomed 8472 – 20 ml	24	3	1	0	0
Medtronic Synchromed II 8637 – 40 ml	26	1	0	0	0
Medtronic Synchromed 8615 – 18 ml	27	1	0	0	0
Medtronic Synchromed EL 8626 – 18 ml	27,5	3	1	1	0
Infusaid 500 / 100 / 400 / 550	28	8	6	1	2

Tab. 5: Komplikationen, operative Revisionen, Explantationen bei verschiedenen Pumpenhöhen.

Die meisten Komplikationen traten bei Patienten mit den Modellen Tricumed / Anschütz IP20.1 mit 15 mm Pumpenhöhe (6 / 7) und Infusaid Modellen mit 28 mm Höhe (6 / 8) auf.

Die statistische Untersuchung des Einflusses der Variablen: Implantationsjahr, Alter des Patienten, vorherige Testung mittels Katheter (ja / nein) und Höhe der implantierten Pumpe auf die Anzahl von Patienten mit mindestens einer Komplikation mittels schrittweiser linearer Regression ergab nur für das Implantationsjahr einen signifikanten Zusammenhang, wenn auch mit mäßigem prädiktiven Wert (R Quadrat = 0,138; p = 0,01). Die anderen Modelle (Alter, Testung, Pumpenhöhe) wurden verworfen.

Bei den Patienten der vorliegenden Studie war demnach die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von mindestens 1 behandlungsbedürftigen Komplikation mit zunehmendem Kalenderjahr geringer, während das Alter, die Durchführung einer intrathekalen Baclofentestung oder die Höhe der ausgewählten Pumpe keinen signifikanten Einfluss auf das Komplikationsrisiko hatten.

### 3.3.2.3. Verlauf nach komplikationsbedingter Explantation

Bei fünf Patienten musste auf Grund von Komplikationen eine Explantation des Pumpensystems erfolgen:

- Patient 1: nach 32 Wochen wegen Wundheilungsstörung mit Infektion; gute ITB-Wirkung auf den Muskeltonus, nach Explantation Verschlechterung, jedoch besser als vor Beginn der ITB. Erneute Implantation 4 Jahre nach Explantation mit erneut guter Wirkung auf die Spastik.
- Patient 4: nach 2 Wochen wegen Pumpentascheninfektion; keine gute ITB-Wirkung auf spastische Tetraparese und Unruhezustände (letzte Dosis 800 µg/d), keine Re-Implantation. Der klinische Zustand blieb bis zur Entlassung 15 Wochen nach dem Ereignis schlecht mit starker Spastizität.
- Patient 11: nach knapp 7 Wochen wegen Pumpentascheninfektion; gute ITB-Wirkung auf Spastik, Dystonie und vegetative Dysregulation, verbesserte Aufmerksamkeit; nach Explantation schlagartige Verschlechterung, Re-Implantation 2 Monate nach der Explantation mit erneut deutlicher, wenn auch etwas geringerer Wirkung im Vergleich zur ersten intrathekalen Baclofentherapie.
- Patient 15: nach knapp 12 Wochen wegen Nahtdehiszenz; gute Wirkung auf Spastik, Dystonie, vegetative Dysregulation, Unruhe, Aufmerksamkeit; nach Explantation starke Tonuszunahme, medikamentös schwer beeinflussbar. 3 Jahre nach Explantation erneute Implantation wegen Dystonie.
- Patient 19: nach 4,5 Wochen wegen Wundinfektion und Sepsis; ITB-Wirkung auf Tonus / Unruhe vorhanden, aber nicht zufriedenstellend; nach Explantation starke Tonuszunahme und Schreiphasen, medikamentös eingeschränkt behandelbar. Bereits vor Implantation zunehmende Aufmerksamkeit (SMB), keine erkennbare Veränderung während / nach intrathekalen Baclofentherapie.

### 3.4. Klinischer Verlauf während der intrathekalen Baclofentherapie

#### 3.4.1. Hypertone Bewegungsstörung

##### 3.4.1.1. Wirkung der ITB auf Spastik und Dystonie

Der muskuläre Hypertonus war bei allen der 46 Patienten eine wesentliche



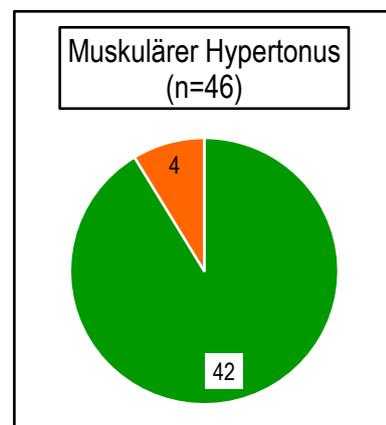
Abb. 15: Patient mit Spastik / Opisthotonus (mit freundlicher Genehmigung der Familie).

Indikation für die intrathekale Baclofentherapie. Der Muskeltonus wurde überwiegend als „ausgeprägt“, „stark“, „massiv“ erhöht beschrieben. Bei 29 / 46 Patienten handelte es sich vor dem Beginn der ITB um eine vornehmlich spastische, bei 17 Patienten um eine spastisch-dystone Tetraparese. Bei 24 Patienten bestand ein ausgeprägter Opisthotonus, bei 1 Patienten eine hypertone Kopf-reklination. Bei 15 Patienten bestand auch orofacial ein erhöhter Muskeltonus, bei 5 davon mit Trismus und Bissverletzungen.

Bei 42 der 46 Patienten sank der Muskeltonus während der intrathekalen Baclofentherapie. Dies betraf in allen dieser 42 Fälle die spastische Komponente.

Der Opisthotonus war bei allen betroffenen Kindern deutlich verbessert (24 / 24). Bei 2 Patienten mit guter peripherer Tonussenkung blieb der orofaciale Tonus unbeeinflusst, mit rezidivierenden Bissverletzungen (Patienten 17 und 30).

Abb. 16: ITB-Wirkung auf den muskulären Hypertonus.  
Wirksam   
Nicht wirksam 



Die dystone Komponente der Bewegungsstörung war bei 13 der 17 Patienten, bei denen sie bereits vor der Pumpenimplantation vorhanden war, unter der intrathekalen Baclofentherapie verbessert. Bei 8 dieser 13 Patienten war die Dystonie unter der ITB deutlich und nachhaltig verbessert und spielte während der weiteren Frührehabilitation keine wesentliche klinische Rolle mehr.

Bei 5 Patienten mit eindeutig vorhandener ITB-Wirkung auf die dystone Komponente wirkte sich diese jedoch auf Grund unkontrollierbarer Bewegungsabläufe noch einschränkend auf die motorischen Fähigkeiten aus. Bei 1 dieser 5 Patienten war die Dystonie im Bereich von Rumpf und Extremitäten zufriedenstellend behandelt, es bestanden jedoch starke orofaciale Dystonien fort, die ein Schlucken unmöglich machten (Patient 32).

Bei 4 weiteren Patienten, bei denen vor Beginn der ITB noch keine Dystonie feststellbar war, wurde diese erst während der intrathekalen Baclofentherapie erkennbar. Bei 3 dieser 4 Patienten verbesserte sich die Dystonie nach Erhöhung der ITB-Dosis, mit verbleibender Beeinträchtigung. Bei 1 der 4 Patienten bestanden orofaciale Dystonien, die unter ITB unbeeinflusst blieben (Patient 6).

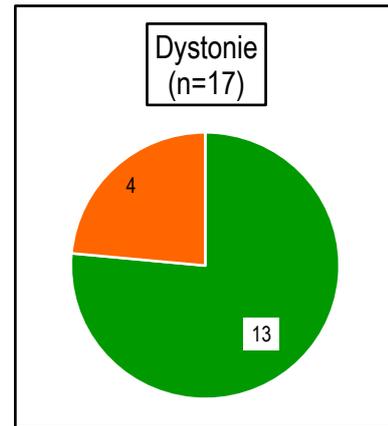


Abb. 17: ITB-Wirkung auf die Dystonie.

■ Wirksam  
 ■ Nicht wirksam

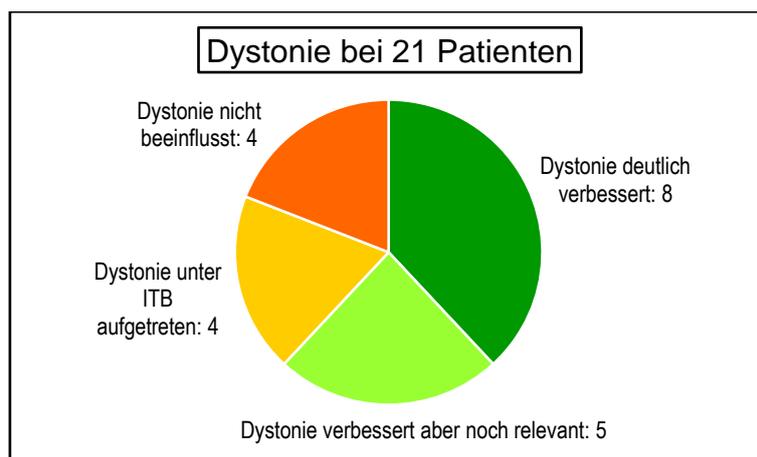


Abb. 18: Verlauf der Dystonie während der ITB.

Es kann zusammengefasst werden, dass bei 21 der 46 Patienten dieser Studie im Verlauf der Frührehabilitation eine dystone Komponente der

Bewegungsstörung bestand oder auftrat. Bei 16 / 21 Patienten war die Dystonie unter der ITB gebessert, davon bei 8 deutlich, bei 5 / 21 Patienten blieb sie unbeeinflusst. Auch ist festzustellen, dass bei 4 von insgesamt 16 Patienten mit orofacial erhöhtem Muskeltonus (spastisch / spastisch-dyston / dyston) die ITB-Wirkung in diesem Bereich unzureichend war.

### 3.4.1.2. Körpermotorische Fähigkeiten während der ITB

Bei allen 46 Patienten bestand vor der intrathekalen Baclofentherapie eine Tetraparese mit grobmotorischen Fähigkeiten, die in Anlehnung an das GMFCS Stufe V entsprachen. Bei 45 der 46 Patienten bestand die Tetraparese in unterschiedlichem Ausmaß über die gesamte Phase der Frührehabilitation fort. Bei Patient 3 kam es während der Frührehabilitationsbehandlung zu einer weitgehenden Erholung der motorischen Funktionen, er konnte kurze Strecken breitbasig, aber frei gehen (in Anlehnung an das GMFCS Stufe II), bei Entlassung bestanden noch eine Ataxie und Dysarthrie.

2 einjährige Kinder und 1 zweijähriger Patient zeigten während der ITB ebenfalls deutliche motorische Fortschritte: Sie konnten mit Unterstützung am Rumpf sitzen, hatten in Bauchlage oder im Sitzen eine gesicherte Kopfkontrolle, konnten sich auf dem Boden selbständig zwischen Bauch-, Seiten- und Rückenlage drehen. Ihre körpermotorischen Fähigkeiten konnten in Anlehnung an das GMFCS in Stufe IV eingeordnet werden (Patienten 33, 35 und 37).

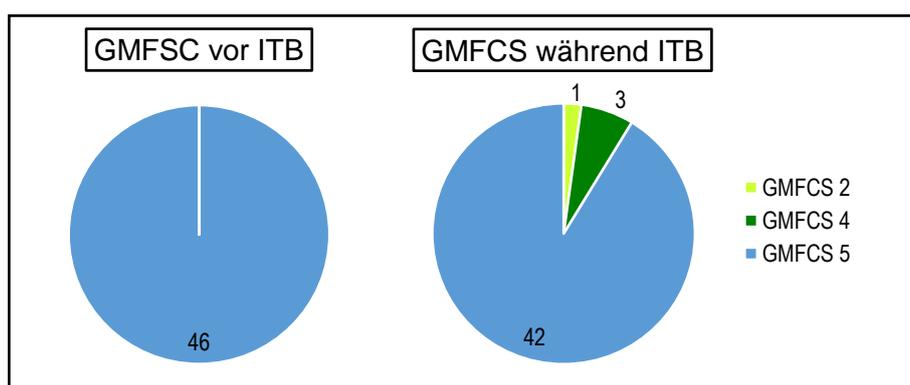


Abb. 19: Körpermotorische Fähigkeiten vor / während ITB in Anlehnung an das GMFCS.

Bei 28 der übrigen 42 Patienten kam es im Verlauf ebenfalls zu motorischen Fortschritten wie mimischen Reaktionen, gezielten Augenbewegungen, gezielten

und ungezielten Bewegungen einzelner Gliedmaßen, zu aktivem Drehen des gestützten Kopfes zum Reiz, zu Greifen und Loslassen, Kauen und Schlucken. Bei 2 Patienten mit Dysphagie zeigten sich unter der ITB Fortschritte beim Schlucken. Keines dieser 42 Kinder konnte eine posturale Kontrolle aufbauen oder sich ansatzweise mittelbar oder unmittelbar selbstbestimmt fortbewegen (in Anlehnung an GMFCS Stufe V).

Bei 45 der 46 Patienten war vor Beginn der ITB keine willkürliche Kopf- und / oder Rumpfkontrolle vorhanden. 1 Patient zeigte beginnende Kopfhaltereaktionen vor der ITB, die während der ITB bei höherer Dosierung verschlechtert waren.

Im Verlauf der Frührehabilitation war unter der ITB die Kopfkontrolle bei 10, die Rumpfkontrolle bei 5 Patienten verbessert (darunter die 4 Patienten mit GMFCS Stufe < V). Bei 10 der 46 Patienten war die Kopfkontrolle zunächst verbessert, unter höherer ITB-Dosis dann in beeinträchtigendem Ausmaß verschlechtert, bei 23 entstand bei Dosissteigerungen eine zunehmende Rumpfhypotonie und -instabilität, was manchmal eine weitere Dosiserhöhung der ITB verhinderte.

### 3.4.1.3. Muskuläre Kontrakturen / neuroorthopädische Maßnahmen

Als Folge der hypertonen Bewegungsstörung kam es bei 16 / 46 Patienten während der ITB bereits im Verlauf der Frührehabilitation zu einer neuromuskulären Skoliose. Bei 18 Patienten entstanden während der ITB Gelenkskontrakturen, dabei kam es besonders häufig zu Spitzfußdeformitäten (n = 16), Kontrakturen der Knie (n = 5), Hüften (n = 5), Ellbogen (n = 7) und Hände (n = 5). Bei 8 Patienten kam es zur unilateralen Luxation der Hüfte, bei 1 Patienten zur Schulterluxation.

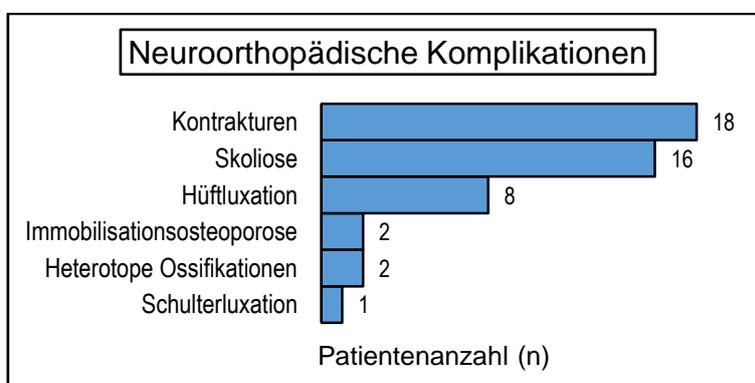


Abb. 20: Neuroorthopädische Komplikationen.

Bei 2 Patienten entstand eine Immobilisationsosteoporose, bei 1 Patienten eine Unterschenkelfraktur. Bei 2 Patienten entstand eine Myositis ossificans in der Hüft- bzw. Knieregion.

Während der Frührehabilitation wurden 20 / 46 Patienten mit fokal betonter Tonuserhöhung während der ITB zusätzlich mit Botulinumtoxin A behandelt. Bei 3 Patienten wurde eine kinderorthopädische Operation durchgeführt (Muskelverlängerungen bei 2, Hüftreposition bei 1 Patienten).

### 3.4.2. Vegetative Dysregulation / Unruhe / Schmerzen

Eine weitere wichtige Indikation für eine intrathekale Baclofentherapie war bei 33 der 46 Patienten eine stark ausgeprägte und meist hochfrequent rezidivierende und / oder langanhaltende paroxysmale sympathotone Hyperaktivität (PSH), mit profusem Schwitzen, arterieller Hypertonie, Tachykardie, Tachypnoe, begleitet von einem starken muskulären Hypertonus, häufig mit Hyperthermie / bronchialer Hypersekretion. 22 dieser 33 Patienten zeigten dabei eine besonders stark ausgeprägte Hyperirritabilität, mit Schreien, Weinen oder Stöhnen, bei einigen Kindern waren Anzeichen für Schmerzen festzustellen.



Abb. 21: Patientin mit vegetativer Krise (mit freundlicher Genehmigung der Familie).

Unter der intrathekalen Baclofentherapie wurde den Beurteilungen des Behandlungsteams zufolge die Regulation von Herzfrequenz, arteriellem Blutdruck, Atemfrequenz, Schwitzen und Körpertemperatur bei 31 der 33 betroffenen Patienten rasch und erheblich verbessert.

Bei 31 der 46 Patienten bestand vor Beginn der ITB eine starke Irritabilität, (Schrei-)Unruhe und / oder Anzeichen für Schmerzen. Bei 24 dieser 31 Patienten

trat eine eindeutige Besserung dieser Symptome ein (19 / 23 mit vegetativer Dysregulation, 5 / 8 ohne vegetative Entgleisungen).

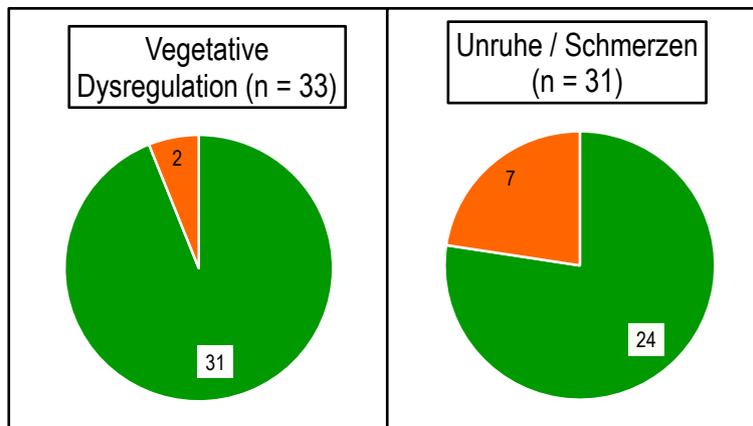


Abb. 22: ITB-Wirkung bei vegetativer Dysregulation / Zuständen mit Unruhe / Schmerzen (■ wirksam, ■ nicht wirksam).

Bei 2 Patienten mit vegetativer Dysregulation, starker Schreiuhrue und offensichtlichem Leiden, bei denen diese Symptome systemisch-medikamentös nicht effektiv behandelt werden konnten, erbrachte auch die intrathekale Baclofentherapie keine erkennbare Wirkung. Die Diagnostik erbrachte in beiden Fällen keinen Hinweis auf eine technische Ursache / Fehlfunktion des Pumpensystems. Patient 21 verstarb 39 Wochen nach der Pumpenimplantation an einer Herzinsuffizienz, Patient 36 nach 25 Wochen an respiratorischer Erschöpfung.

### 3.4.3 Nebenwirkungen der ITB

Bei 12 der 46 Patienten kam es während der ITB zu einer oder mehreren unerwünschten Wirkungen:

Nebenwirkungen der ITB	Anzahl (n)
Apnoen / Sättigungsabfälle	6
Harnverhalt	3
Arterielle Hypotonie	3
Anfallsverschlechterung	3
Vigilanzminderung	1

Tab. 6: Nebenwirkungen der ITB.

Bei den Patienten mit Atemregulationsstörungen, Harnentleerungsstörungen und arteriellem Hypotonus traten die Nebenwirkungen vorübergehend meist nach

einer Erhöhung der ITB-Dosis auf. Sie waren entweder spontan nach einer kurzen Latenz oder nach einer leichten Reduktion der ITB-Dosis vollständig reversibel.

An einer Epilepsie litten 31 / 46 Patienten; Epilepsie-typische Potentiale und / oder Anfallsmuster im EEG fand man bei 36 / 46 Patienten. Drei Patienten zeigten vermehrte epileptische Anfälle nach Beginn der ITB, der kausale Zusammenhang mit der ITB war jedoch nicht in jedem Fall gesichert: Bei 2 dieser 3 Kinder führte eine Dosisreduktion nicht nachvollziehbar zu einer anhaltenden Verbesserung der Anfallstätigkeit. Auch bei den weiteren 28 Patienten mit epileptischen Anfällen während der ITB war keine eindeutige Beeinflussung durch die ITB erkennbar.

Die Anfallsfrequenz war bei 17 Patienten hoch oder während der ITB zunehmend, bei 14 Patienten gering oder im Verlauf abnehmend. Bei 18 Patienten war die Epilepsie pharmakoresistent, bei einem Patienten wünschten die Angehörigen keine AED. Bei 10 Patienten war feststellbar, dass sich ihre Aufmerksamkeit für

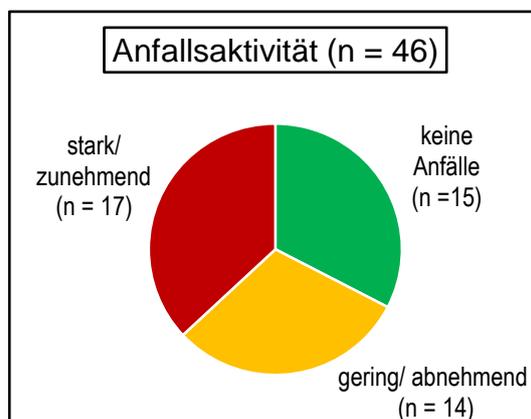


Abb. 23: Anfallsaktivität während ITB.

Wahrnehmungsreize bei hoher Anfallsaktivität verschlechterte.

Bei 2 der 5 Patienten mit komplikationsbedingten Explantationen traten nach der Explantation erstmals Anfälle auf, in 1 Fall (Patient 1 mit Tuberöser Sklerose) erst einige Monate danach. Bei Patient 11 traten die Anfälle vor, während, nach und während der zweiten ITB in etwa gleichbleibender Frequenz auf. Die anderen beiden Kinder mit Explantationen waren zu jedem Zeitpunkt anfallsfrei.

#### 3.4.4. Medikamente nach der Implantation des Pumpensystems

Es war bei 16 / 46 Patienten möglich, die Medikamentendosierungen über den gesamten Beobachtungszeitraum von 8 Wochen vor bis 12 nach der Implantation zu erheben. Bei 27 Patienten war die Implantation des Pumpensystems bereits < 8 Wochen nach der Aufnahme zur Frührehabilitation erfolgt. Bei 3 Patienten

wurde das Pumpensystem vor dem Ende des Beobachtungszeitraums explantiert, 6 Patienten wurden < 12 Wochen nach der Implantation entlassen.

### 3.4.4.1. Intrathekale und orale Baclofendosis

Die intrathekale Baclofendosis wurde bei allen Patienten nach der Pumpenimplantation sukzessiv gesteigert. Nach 12 Wochen betrug sie zwischen 64 und 2183  $\mu\text{g}/\text{die}$  (Median 634  $\mu\text{g}/\text{die}$ ; Mittelwert 698  $\mu\text{g}/\text{die}$ ).

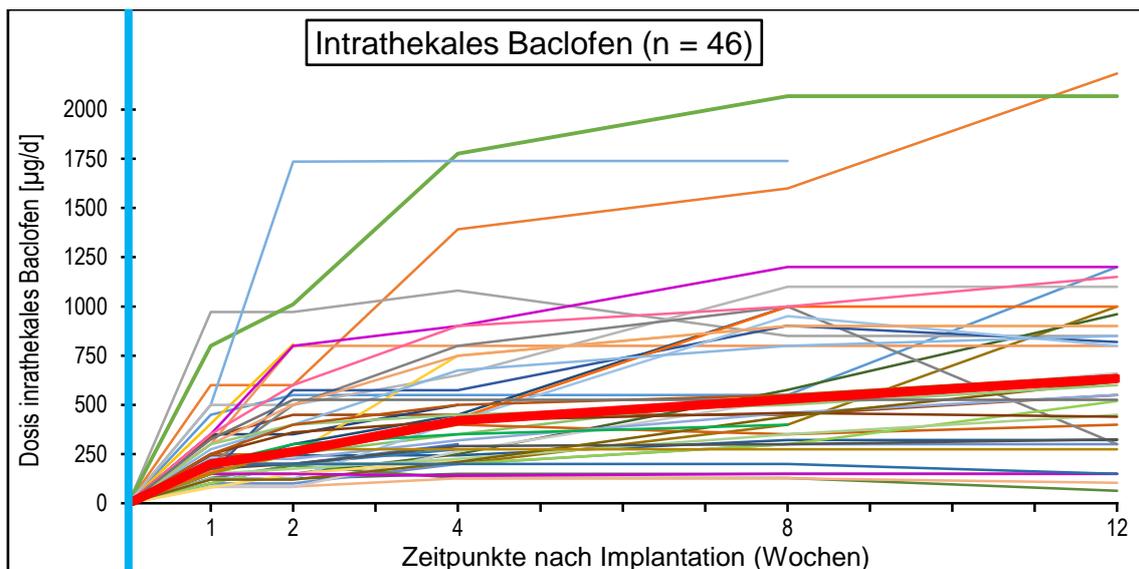


Abb. 24: Dosis des intrathekalen Baclofens in den ersten 8 Wochen nach ITB-Beginn ( — Zeitpunkt der Implantation, — Mediane).

Orales Baclofen wurde bei 43 / 46 Patienten verabreicht. Die Dosis am Tag vor Beginn der ITB betrug zwischen 0 und 6,0 mg/kg/d (Median 1,9 mg/kg/d). Bei 7 Patienten wurde das Baclofen bereits vor der Implantation der Baclofenpumpe während einer intrathekalen Baclofentestung abgesetzt, bei 2 weiteren Patienten aus nicht eruierbaren Gründen. Bei 34 der 43 Patienten wurde das orale Baclofen innerhalb der ersten Woche postoperativ abgesetzt, bei 42 / 43 Patienten spätestens nach 4 Wochen (vgl. Abb. 25, S. 60). Der Grund für die langsame Reduktion bei Patient 17 mit Absetzen des Baclofens nach 7 Wochen ist nicht dokumentiert.

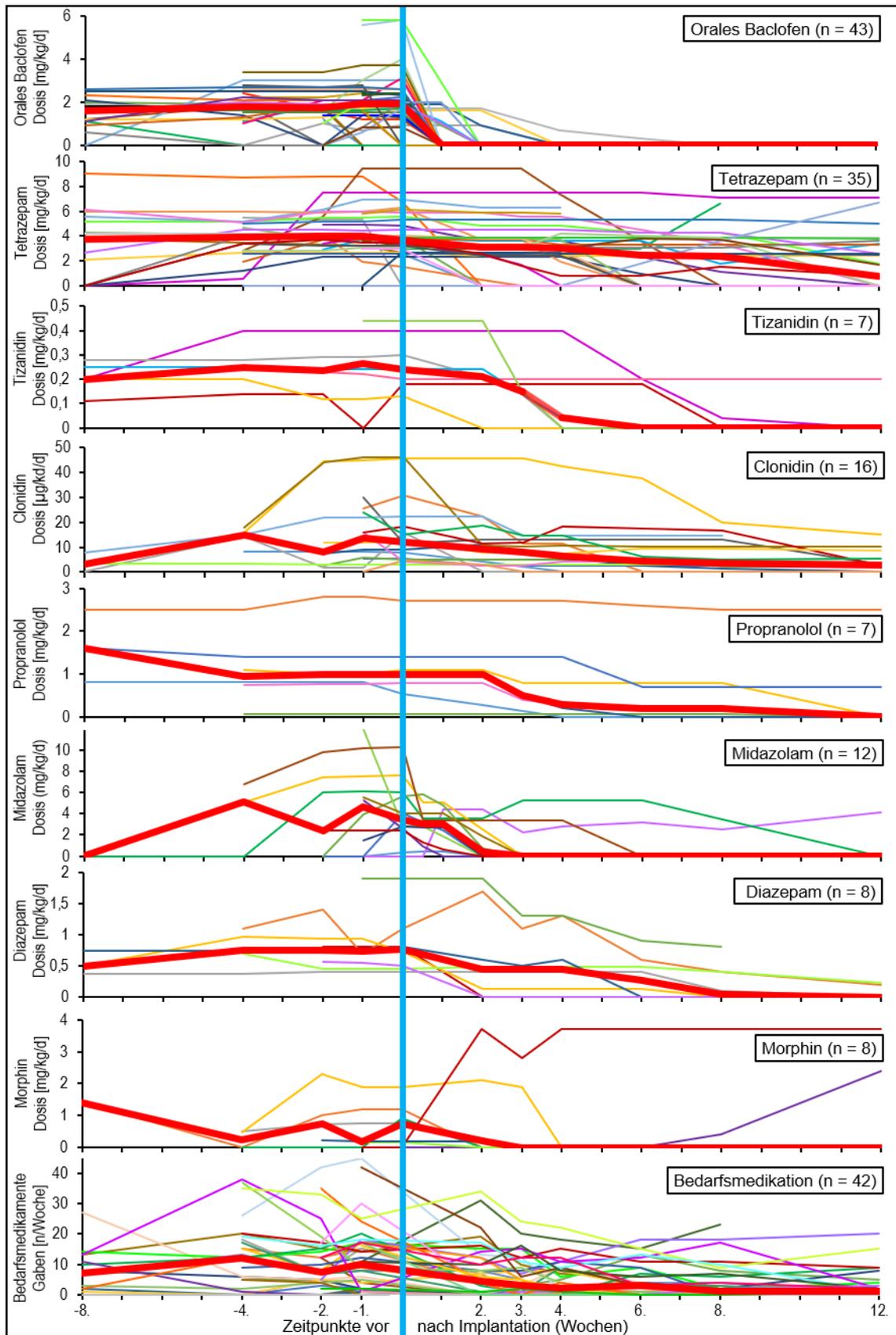


Abb. 25: Synopsis der Medikamentendosierungen von der 8. Woche vor bis zur 12. Woche nach der Implantation ( — Zeitpunkt der Implantation, — Mediane).

#### **3.4.4.2. Medikamente zur Senkung des Muskeltonus**

Bei 35 / 46 Patienten wurde vor / während der ITB Tetrazepam verabreicht. Die letzte Dosis vor Beginn der ITB lag zwischen 1,5 und 9,4 mg/kg/d (Median 3,8 mg/kg/d). Bei 17 / 35 Patienten konnte die Medikation mit Tetrazepam innerhalb von 12 Wochen beendet werden. Bei Patient 19 wurde es nicht abgesetzt, weil die Pumpe nach 4,5 Wochen explantiert werden musste. Patient 28 wurde nach 5 Wochen mit konstanter Tetrazepam-Dosis entlassen. Patient 13 wurde 7 Wochen nach der Implantation auf Grund einer bei einer Harnwegsinfektion aufgetretenen Tonuszunahme mit verdoppelter Tetrazepam-Dosis behandelt und damit nach 8,5 Wochen postoperativ entlassen. Bei Patientin 36 mit fehlender ITB-Wirkung wurde Tetrazepam erst 6 Wochen postoperativ bei Verschlechterung des Muskeltonus begonnen. Bei 8 Patienten blieb die Tetrazepam-Dosis bis 12 Wochen postoperativ konstant, bei 6 Patienten wurde Tetrazepam in diesem Zeitraum reduziert, aber nicht abgesetzt (vgl. Abb. 25, S. 60).

Bei 7 / 46 Patienten wurde Tizanidin eingesetzt, die Dosierungen betragen am Tag vor Beginn der ITB 0,18 bis 0,44 mg/kg/d (Median 0,24 mg/kg/d). Bei 6 Patienten konnte Tizanidin innerhalb von maximal 12 Wochen abgesetzt werden, bei Patient 21 blieb die Dosis so lange konstant (vgl. Abb. 25, S. 60).

#### **3.4.4.3 Medikamente bei vegetativer Dysregulation**

Bei 16 / 46 Patienten war Clonidin verabreicht worden, am Tag vor Beginn der ITB in einer Dosis von 4,1 bis 46 µg/kg/d (Median 11,9 µg/kg/d). Während der ITB konnte es innerhalb der ersten 12 Wochen bei 5 dieser 16 Patienten abgesetzt, bei 7 Patienten reduziert werden, bei 2 Patienten war die Clonidin-Dosis gleichbleibend. Bei 2 Patienten, die nach knapp 9 Wochen entlassen wurden, war die Clonidin-Dosis zuvor reduziert worden (vgl. Abb. 25, S. 60).

Bei 7 / 46 Patienten wurde Propranolol verabreicht, die Dosis war kurz vor Beginn der ITB 0,08 bis 2,7 mg/kg/d (Median 1,0 mg/kg/d). Bei 5 / 7 Patienten konnte das Propranolol im Zeitraum bis 12 Wochen postoperativ beendet werden, bei einem Patienten wurde die Dosis reduziert, bei einem Patient blieb sie konstant (vgl. Abb. 25, S. 60).

#### **3.4.4.4. Medikamente bei Unruhezuständen**

Bei 12 Patienten wurde Midazolam verabreicht, am Tag vor Beginn der ITB in einer Dosis von 0,4 bis 10,3 mg/kg/d (Median 4,0 mg/kg/d). Bei 11 dieser 12 Patienten konnte es innerhalb von 12 Wochen abgesetzt werden, bei 9 davon bereits nach 3 Wochen. Bei Patient 21 mit fehlender Pumpenwirkung wurde Midazolam erst nach einer Woche postoperativ begonnen und über den Beobachtungszeitraum von 12 Wochen hinaus beibehalten (vgl. Abb. 25, S. 60).

Diazepam erhielten 8 der 46 Patienten, am Tag vor Beginn der ITB in Dosierungen von 0,5 bis 1,9 mg/kg/d (Median 0,8 mg/kg/d). Bei 5 / 8 Patienten wurde Diazepam während der ersten 12 Wochen mit ITB beendet, bei 2 / 8 reduziert. Patient 13 wurde 8,5 Wochen postoperativ mit reduzierter Diazepam-Dosis entlassen (vgl. Abb. 25, S. 60).

An weiteren Sedativa kamen zum Einsatz: Chlorprothixen (Truxal®; bei 5 Patienten), Clorazepat (Tranxilium®; bei 5 Patienten), Chloralhydrat (bei 4 Patienten) und Levomepromazin (Neurocil®; bei 3 Patienten):

Chlorprothixen wurde präoperativ bei 5 / 46 Patienten in einer Dosis von 1 bis 3,1 mg/kg/d (Median 1,5 mg/kg/d) gegeben. Bei 3 dieser 5 Patienten wurde es innerhalb von 12 Wochen nach der Implantation abgesetzt, bei einem Patienten reduziert. Bei Patient 19 blieb die Dosis bis zur Explantation der Pumpe nach 4,5 Wochen konstant (vgl. Abb. 26, S. 63).

Clorazepat wurde bei 5 / 46 Patienten verabreicht, in 4 dieser 5 Fälle erst nach der Implantation. Bei 3 / 5 wurde es bis zum Ende der 12. Woche postoperativ wieder abgesetzt, bei 1 Patienten reduziert. Bei Patient 27 konnte die ITB-Dosis wegen eines rezidivierenden Harnverhaltes nur langsam gesteigert werden, bei ihm wurde die Clorazepat-Dosis im postoperativen Verlauf erhöht (vgl. Abb. 26, S. 63).

Chloralhydrat wurde bei 4 Patienten eingesetzt, bei 3 davon bereits vor Beginn der ITB (letzte präoperative Dosis: 55 bis 105 mg/kg/d; Median 69 mg/kg/d). Bei 2 Patienten wurde es innerhalb von 6 Wochen postoperativ abgesetzt. Bei Patient 36 mit unzureichender ITB-Wirkung wurde es erst während der ITB begonnen. Bei Patient 19 blieb die Dosis bis zur Explantation der Pumpe nach 4,5 Wochen konstant (vgl. Abb. 26, s. u.).

Levomepromazin wurde bei 3 Patienten verabreicht, bei 2 davon wurde es vor der ITB eindosiert (Dosis: 1,3 bzw. 3,1 mg/kg/d). Bei einem Patienten wurde es erst 4 Wochen postoperativ begonnen. Bei keinem der 3 Patienten wurde es bis zum Ende der 12. Woche postoperativ abgesetzt, bei 2 war die Dosis reduziert, bei einem Kind gleichbleibend (vgl. Abb. 26, s. u.).

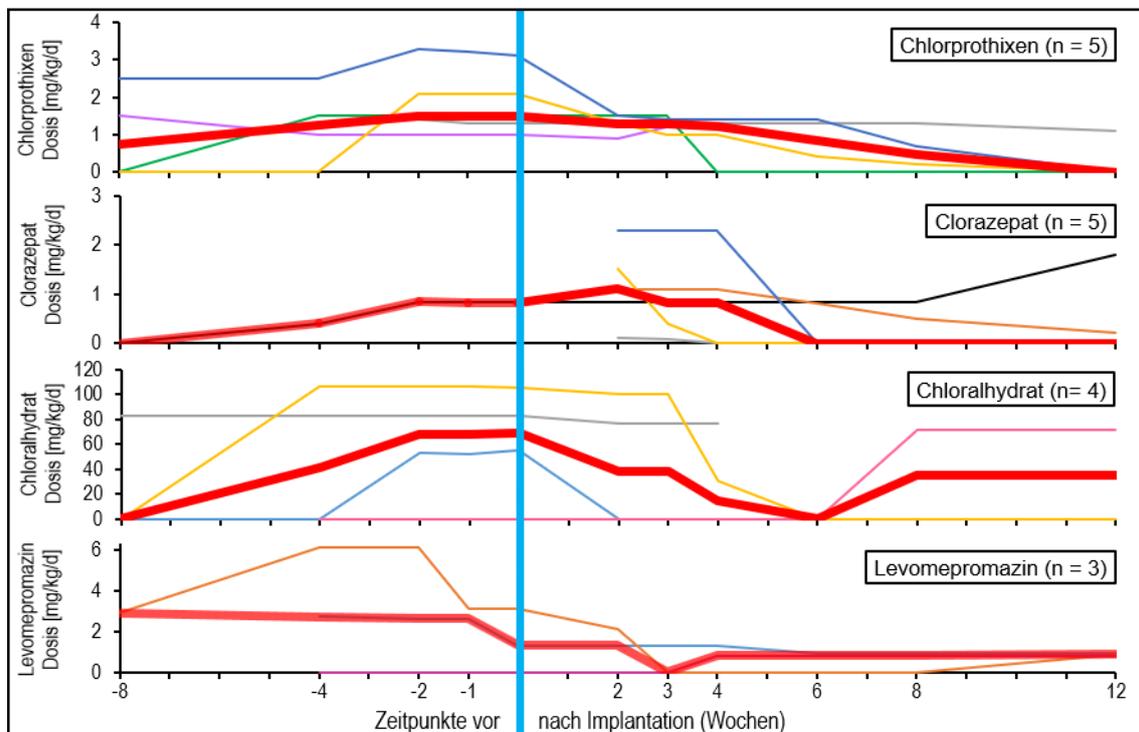


Abb. 26: Dosierungen weiterer Sedativa von der 8. Woche vor bis zur 12. Woche nach der Implantation ( — Zeitpunkt der Implantation, — Mediane).

### 3.4.4.5. Medikamente bei Schmerzen

Bei 6 Patienten wurden Schmerzen vor der ITB mit Morphin behandelt, mit einer letzten präoperativen Dosis von 0,2 bis 1,9 mg/kg/d (Median 0,8 mg/kg/d). Bei allen 6 Patienten konnte es postoperativ innerhalb von 4 Wochen beendet werden. Bei 2 Patienten (21 und 35) wurde Morphin erst postoperativ eindosiert

und über den Beobachtungszeitraum von 12 Wochen hinaus beibehalten (vgl. Abb. 25, S. 60).

Bei 3 Patienten waren Schmerzen vor der Pumpenimplantation mit anderen hochpotenten Analgetika behandelt worden: je 1 dieser 3 Patienten erhielt Ketamin bzw. eines der synthetischen Opiode Piritramid oder Fentanyl. Bei allen dieser Patienten wurde das Medikament innerhalb von 3 Wochen postoperativ abgesetzt.

#### 3.4.4.6. Bedarfsmedikation

Zusätzlich zu den fest im Tagesverlauf angesetzten Medikamenten erhielten 42 / 46 Patienten vor bzw. während der ITB sogenannte „Bedarfsgaben“ von myotonolytischen, sympathikolytischen, sedierenden oder analgetischen Medikamenten (vgl. Abs. 2.2.4., S. 37f):

<b>Bedarfsweise verabreichte Medikamente</b>		
<b>Medikamentengruppe</b>	<b>Substanzen</b>	<b>Behandelte Patienten (n)</b>
Muskelrelaxans	Tetrazepam	7
Antihypertonikum	Clonidin	4
Sedativa	Diazepam	39
	Chloralhydrat	28
	Midazolam	10
	Chlorprothixen	8
	Promethazin	6
	Clorazepat	4
	Lorazepam	3
	Levomepromazin	3
	Trimeprazin	3
	Phenobarbital	2
	Clobazam	2
	Clonazepam	1
Analgetika	Pethidin	2
	Piritramid	2
	Morphin	1
	Tramadol	1
	Diclofenac	1

Tab. 7: Zusätzlich bei Bedarf verabreichte Medikamente.

Bei 42 der 46 Patienten wurden vor und / oder während der ITB Bedarfsmedikamente verabreicht. In der letzten Woche vor der Pumpenimplantation waren es zwischen 0 und 45 Gaben / Woche (Median 10 Gaben / Woche). Bei 17 / 42 Patienten wurden die Bedarfsgaben innerhalb von 12 Wochen nach der Implantation beendet, bei 15 reduziert. Bei 3 Kindern war die Anzahl der Gaben in diesem Zeitraum etwa gleichbleibend, bei 4 wurde häufiger Bedarfsmedikation gegeben als zuvor. Bei Patient 4 und bei Patient 11 wurden die Bedarfsgaben bis zur Explantation nach 2 bzw. 4,5 Wochen beibehalten. Bei Patient 13 nahmen die Gaben kurz vor der Entlassung nach 8,5 Wochen im Rahmen einer Harnwegsinfektion wieder zu (vgl. Abb. 25, S. 60).

### 3.4.4.7. Dosisverläufe der am häufigsten verabreichten Medikamente

Im Folgenden werden die medianen Dosisverläufe der am häufigsten (bei > 5 Patienten) verabreichten Medikamente mit sedierender Haupt- oder Nebenwirkung synoptisch zusammengefasst. Dabei zeigt sich, dass der typische Dosisverlauf für die meisten Medikamente eine deutliche Reduktion innerhalb weniger Wochen nach der Pumpenimplantation aufweist:

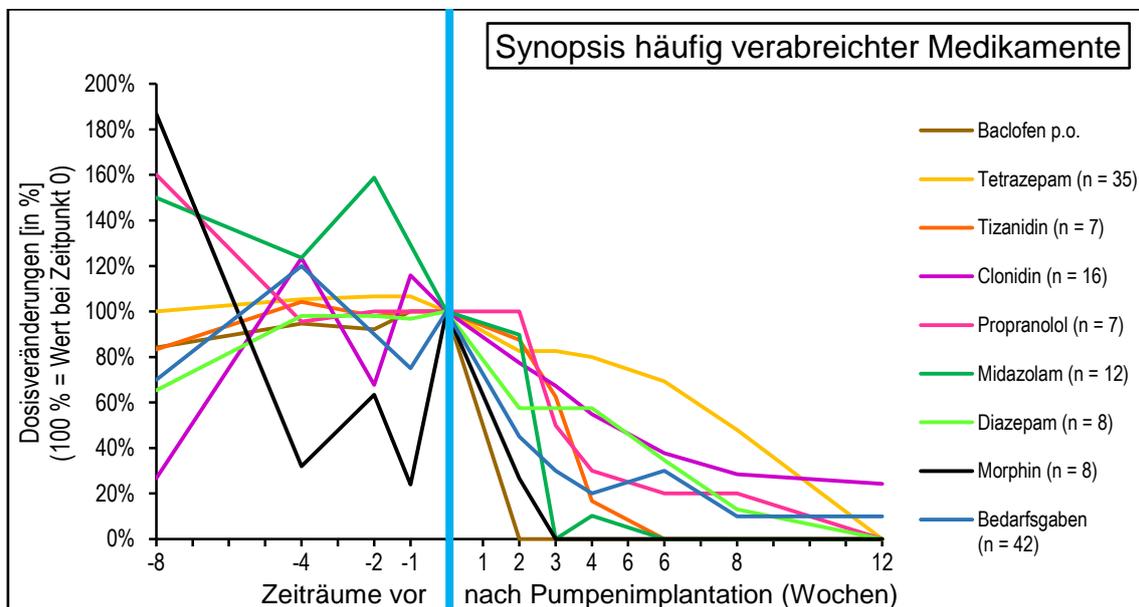


Abb. 27: Dosisverläufe häufig verabreichter Medikamente vor / während der ITB ( — Zeitpunkt der Implantation)

### 3.4.4.8. Verläufe der Medikamentengaben bei den Patienten

Bei den 46 Patienten der vorliegenden Studie waren kurz vor der Implantation des Pumpensystems 0 bis 6 (Median 3) myotonolytisch, sympathikolytisch, sedierend oder analgetisch wirksame Medikamente eingesetzt. Bei den meisten Patienten konnte nach Beginn der ITB die Anzahl der systemisch verabreichten Substanzen reduziert werden. Dazu gehört auch das bei den meisten Patienten zuvor oral verabreichte Baclofen, das in allen 43 Fällen abgesetzt wurde.

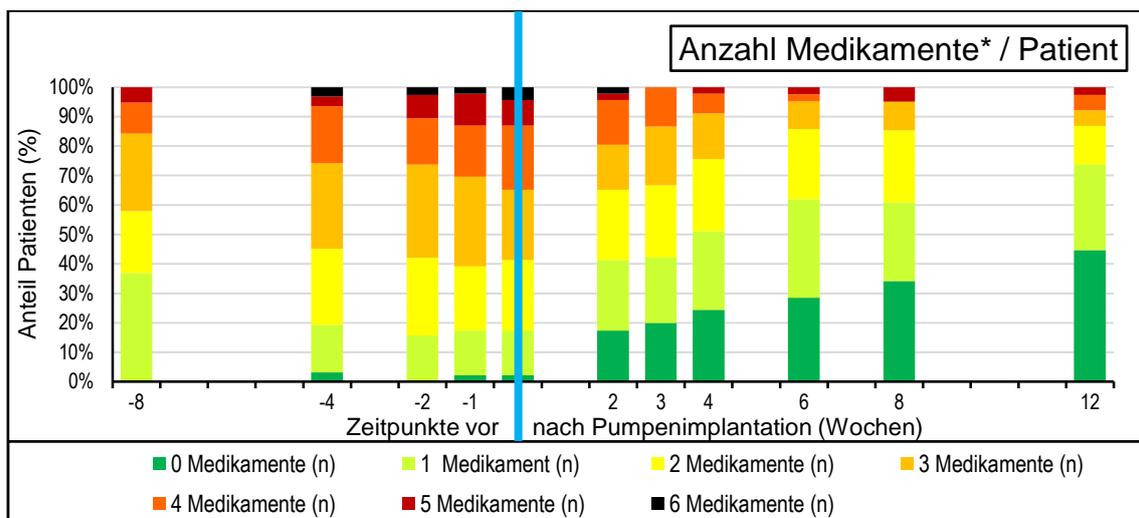


Abb. 28: Anzahl verabreichter Medikamente\* / Patient (\*Myotonolytika, Sympatholytika, Sedativa, Analgetika; — Zeitpunkt der Implantation)

Bei 20 / 46 Patienten konnten alle der fest angesetzten Substanzen innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der ITB abgesetzt werden; 21 / 46 Patienten erhielten 12 Wochen nach Implantation noch fest angesetzte Medikation, für die übrigen 5 / 46 liegen wegen Entlassung oder Explantation des Pumpensystems vor Woche 12 keine Daten für diesen Zeitpunkt mehr vor:

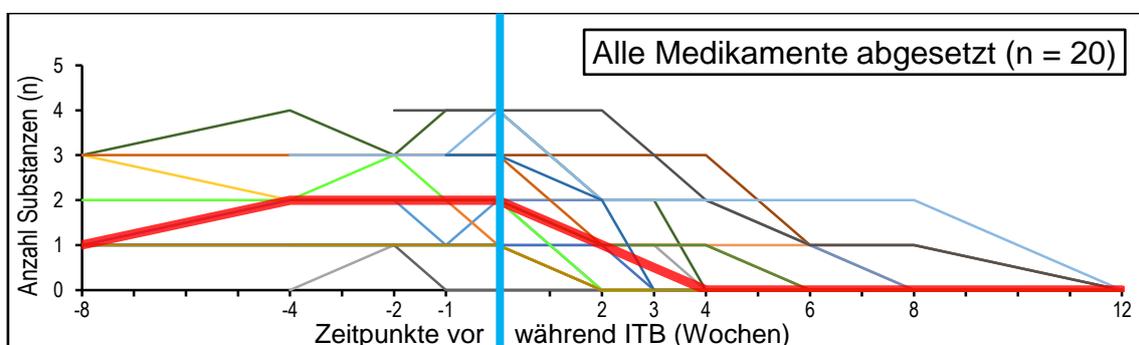


Abb. 29: Anzahl verabreichter Medikamente\* / Patient bei den Patienten mit post-operativ innerhalb von 12 Wochen abgesetzten Medikamenten (\*Myotonolytika, Sympatholytika, Sedativa, Analgetika; — Zeitpunkt der Implantation, — Mediane).

Bei 7 Kindern erfolgte das vollständige Absetzen innerhalb von 2 Wochen, bei 4 weiteren nach 4 Wochen, bei 5 weiteren nach 8 Wochen und bei den letzten 3 Patienten nach 12 Wochen. Bei 1 Patienten waren im Rahmen einer mehrtägigen Testung die Medikamente bereits 1 Woche vor der Implantation abgesetzt worden. Bei 6 der 20 Patienten wurde noch gelegentlich ( $\leq 4$  Gaben / Woche), bei 4 Patienten häufiger ( $\geq 5$  Gaben / Woche) eine bedarfsweise Medikamentengabe durchgeführt.

Bei 21 / 46 Patienten, die bis zum Ende der 12. postoperativen Woche mit ITB behandelt und nicht aus der Frührehabilitation entlassen wurden, wurden die Medikamente nicht innerhalb von 12 Wochen nach der Implantation abgesetzt. Sie erhielten kurz vor der Implantation 2 bis 6 (Median: 6), nach 12 Wochen 1 bis 4 (Median: 1) verschiedene Substanzen. Bei 19 / 21 Patienten reduzierte sich die Anzahl der fest angesetzten Medikamente innerhalb dieses Zeitraums, bei 8 davon um mehr als 50 %. Bei 2 / 21 blieb die Medikamentenanzahl konstant.

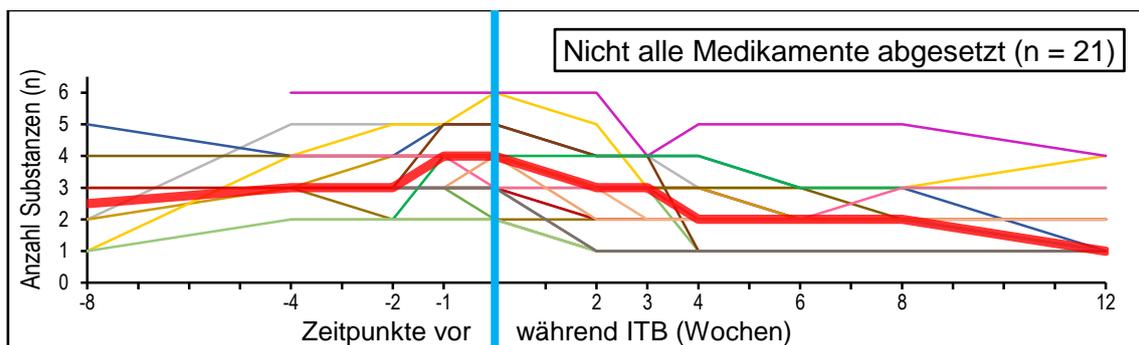


Abb. 30: Anzahl verabreichter Medikamente\* / Patient bei den Patienten, bei denen postoperativ innerhalb von 12 Wochen nicht alle Medikamente abgesetzt wurden (\*Myotonolytika, Sympatholytika, Sedativa, Analgetika; — Zeitpunkt der Implantation, — Mediane).

Bei 4 Patienten wurden einige Medikamente abgesetzt, andere im Verlauf begonnen:

- Patient 21: 2 / 5 Medikamente (Baclofen, Diazepam) abgesetzt, Midazolam und Morphin neu (unzureichende ITB-Wirkung);
- Patient 29: 4 / 4 Medikamente abgesetzt, Levomepromazin neu;
- Patient 35: 4 / 6 Medikamente abgesetzt, Morphin neu (abgesetzt nach 23 Wochen);
- Patientin 36: 3 / 4 Medikamente abgesetzt, Tetrazepam und Chloralhydrat neu (unzureichende ITB-Wirkung).

### 3.4.5. Vigilanz und Wahrnehmungsfähigkeit

Zu Beginn der Frührehabilitation lag bei 44 / 46 Patienten ein Syndrom reaktionsloser Wachheit (SRW), bei 2 / 46 Patienten ein Syndrom des minimalen Bewusstseins (SMB) vor. Während der ITB bestand bei 17 der 46 Patienten das SRW fort, 15 Patienten befanden sich im SMB, bei 8 Patienten waren die Kriterien für ein Erwachen aus dem SMB erfüllt, 6 Patienten waren „wach“. Bei keinem der Patienten verschlechterte sich die Vigilanz nach Beginn der ITB.

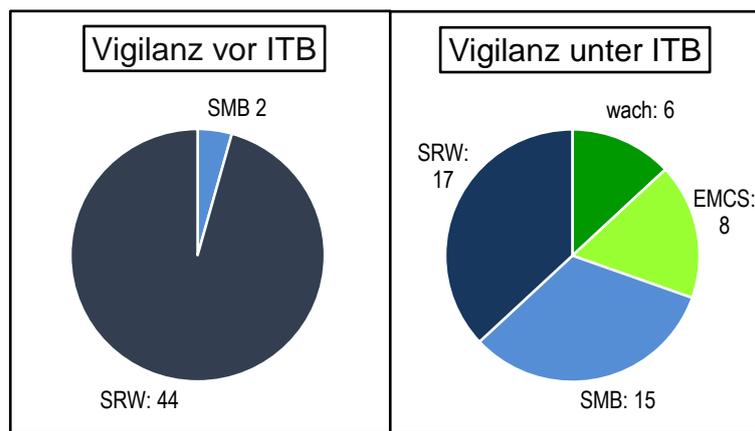


Abb. 31: Vigilanzstadien im Behandlungsverlauf (46 Patienten)

Bei 23 der 46 Patienten kam vor Beginn der ITB und mindestens 1 Mal während der ITB die Koma-Remissions-Skala zur Anwendung:

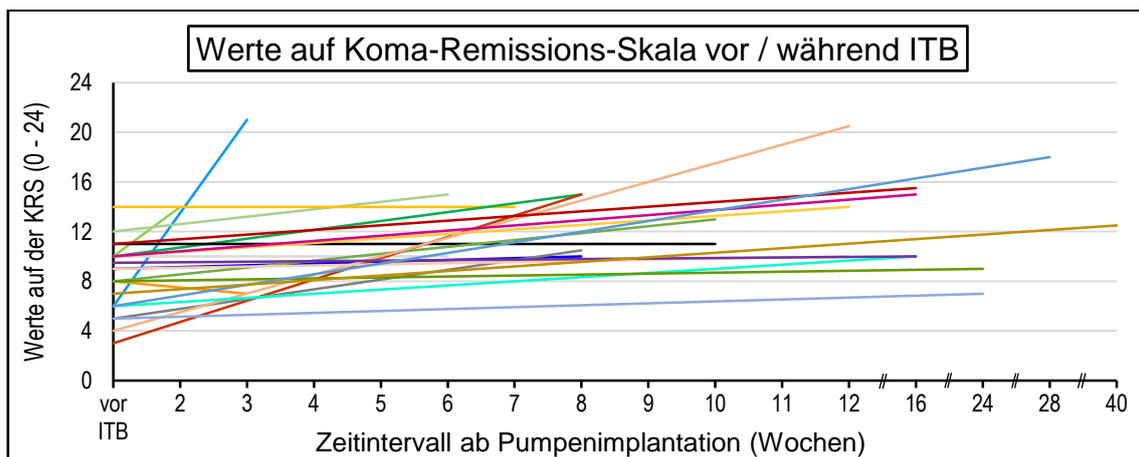


Abb. 32: Werte auf der Koma-Remissions-Skala (KRS) vor / während ITB bei 23 Patienten

Vor der ITB lagen die Werte auf der KRS bei diesen 23 Patienten zwischen 3 und 14 (Median 9), während der ITB zwischen 7 und 21 (Median 13,5):

- Bei 19 / 23 Patienten war der Wert während der ITB im Vergleich zu vorher verbessert, bei 4 / 4 Patienten deutlich (um 12 bis 16,5 Punkte), bei 14 Patienten weniger stark (um 1 bis 5,5 Punkte).
- bei 9 der 23 Patienten, die während der ITB im Stadium reaktionsloser Wachheit blieben, verbesserte sich der KRS-Wert um 0,5 bis 5,5 Punkte.

Bei den anderen 23 Patienten kam die Koma-Remissions-Skala nicht oder nur präoperativ zur Anwendung.

Bei der Bewertung durch das Behandlungsteam wurde bei 37 der 46 Patienten eine Verbesserung der Wachheit und Aufmerksamkeit nach dem Beginn der intrathekalen Baclofentherapie beschrieben. Subtile, klinisch jedoch eindeutig wahrnehmbare Veränderungen wurden auch bei manchen jener Kinder und Jugendlichen bemerkt, die im Zustand reaktionsloser Wachheit blieben. Bei 9 der 46 Patienten wurde die Wachheit als unverändert eingeschätzt. Eine Verschlechterung wurde bei keinem Patienten beschrieben.

Bei 25 der 37 Patienten mit nach Beginn der ITB verbesserter Vigilanz wurde

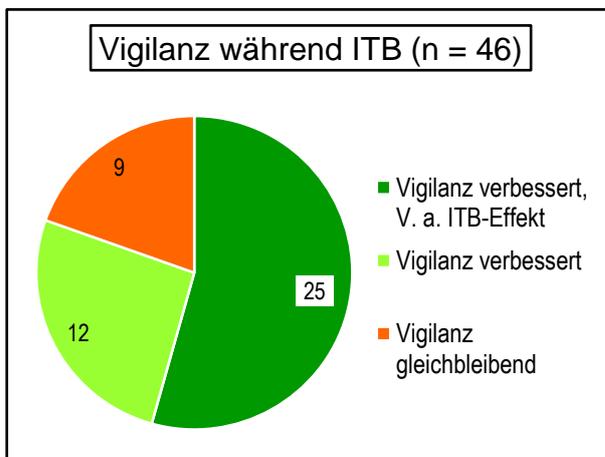


Abb. 33: Vigilanzveränderung in der Einschätzung durch das Behandlungsteam.

dies vom Behandlungsteam auf Effekte der ITB zurückgeführt, entweder im Rahmen einer Verbesserung des zuvor stark beeinträchtigten Allgemeinzustandes (v. a. bei Patienten mit vegetativer Dysregulation) bzw. des Muskeltonus, oder durch das möglich gewordene Absetzen und / oder die Dosisreduktion von Medikamenten.

Bei 6 der 46 Patienten kam es zur Normalisierung des Bewusstseins während der intrathekalen Baclofentherapie. Alle befanden sich zuvor im Stadium reaktionsloser Wachheit. Besonders eindrücklich war der Verlauf bei Patient 3, der bereits wenige Tage nach Beginn der ITB (die Implantation erfolgte 5 Wochen nach dem hypoxischen Ereignis) aufwachte und sich mit seinem Spielzeug

beschäftigen konnte. Im weiteren Verlauf zeigte er eine weitgehende neurologische Erholung mit einer Dysarthrie und Ataxie als Residuen.

Bei weiteren fünf Patienten kam es ebenfalls zu einer Normalisierung des Bewusstseins, allerdings erst in einem Abstand von vier bis acht Wochen nach der Pumpenimplantation. Bei ihnen blieben eine erhebliche Bewegungsstörung sowie kognitive und sprachliche Einschränkungen unterschiedlichen Ausmaßes bestehen. Exemplarisch werden bei diesen 6 Patienten die zeitlichen Abfolgen zwischen hypoxischem Ereignis, Beginn der ITB und dem Erwachen dargestellt:

Patient (Medikamente)	Zeitverlauf: HE – Implantation – Absetzen der Medikation (Wochen)
<u>Patient 2</u> (Bac, TZP)	
<u>Patient 3</u> (Bac)	
<u>Patient 14</u> (Bac, TZP)	
<u>Patient 33</u> (Bac, TZP, Cld, MDZ, Clz)	
<u>Patient 35</u> (Bac, TZP, Cld, MDZ, Clz, Mo, Pirt)	
<u>Patient 37</u> (Bac, TZP, Propr, Mo)	

Tab. 8: Zeitliche Abfolge bei den sechs Patienten mit normalisiertem Bewusstsein: Hypoxisches Ereignis (HE) – Aufnahme zur Frührehabilitation (FR) – Implantation des Pumpensystems (Op.) – Erwachen (W) – Absetzen von Medikamenten (Bac = Baclofen, TZP = Tetrazepam, Cld = Clonidin, Propr = Propranolol, MDZ = Midazolam, Clz = Clorazepat, Mo = Morphin, Mo ^ = Beginn mit Morphin, Pirt = Piritramid)

Es ist festzustellen, dass bei allen dieser 6 Patienten die Implantation des Pumpensystems relativ zeitnah zum hypoxischen Ereignis erfolgte (knapp 4 bis 12 Wochen; medianes Intervall bei allen 46 Patienten: 12 Wochen). Ein weiteres gemeinsames Merkmal war das Absetzen systemisch verabreichter Myotonolytika, Sympatholytika, Sedativa und Analgetika in den Wochen nach der Implantation. Diese beiden Kriterien waren jedoch auch häufig bei anderen Patienten der untersuchten Gruppe mit geringerer oder fehlender Erholung der Vigilanz zu finden.

Bei 3 der 5 Patienten mit komplikationsbedingten Explantationen waren keine Vigilanzveränderungen während der ITB festzustellen (Patient 1: Explantation nach 32 Wochen; Patient 4: nach 2 Wochen; Patient 19: nach 4,5 Wochen). Von ihnen blieben 2 Patienten auch nach der Explantation im SRW, bei Patient 19 begann zwei Wochen nach der Explantation eine Verbesserung der Vigilanz, die im weiteren Verlauf in einem EMCS mündete.

Eine Patientin (Patientin 15) erreichte nach 8 Wochen unter der ITB das SMB, nach der Explantation (nach 12 Wochen) stabilisierte sie sich auf dieser Bewusstseinsstufe.

Bei 1 Patienten (Patient 11) verbesserte sich die Aufmerksamkeit während der ersten ITB (Explantation nach 7 Wochen), während der zweiten ITB (Re-Implantation zwei Monate später) kam er vom SRW ins SMB.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass:

- es bei 4 dieser 5 Patienten nicht zu einer Verbesserung der Vigilanz in zeitlichem Zusammenhang mit der ITB kam;
- es bei 1 der 5 Patienten sowohl während der ersten als auch während der zweiten ITB zu einer Verbesserung der Vigilanz kam;
- es bei keinem der Patienten zu einer Verschlechterung der Vigilanz nach der Explantation kam.

## 4. Diskussion

Die vorliegende, retrospektive Arbeit beinhaltet:

1. die systematische Analyse der Auswirkungen einer frühzeitig (< 1 Jahr) nach einem hypoxischem Ereignis begonnenen intrathekalen Baclofentherapie auf die Spastik / Dystonie / motorischen Fähigkeiten und die paroxysmale vegetative Dysregulation / Unruhezustände bei 46 Kindern und Jugendlichen mit postneonatal erworbener hypoxisch-ischämischer Encephalopathie im Beobachtungszeitraum der neuropädiatrischen Frührehabilitation. Die systemisch-medikamentöse Behandlung der Patienten mit Myotonolytika, Sympatholytika, Sedativa und Analgetika vor und während der ITB wurde dargestellt.
2. die Erhebung der nach der Implantation des Pumpensystems aufgetretenen Komplikationen und die Analyse des Einflusses folgender Parameter auf das Eintreten einer behandlungsbedürftigen Komplikation: Implantationsjahr, Alter der Patienten, vorangegangene Testung mittels Intraspinalkatheter, Höhenabmessung der Medikamentenpumpen. Die Nebenwirkungen der ITB bei den in diese Studie eingeschlossenen Patienten wurden aufgeführt.
3. die Darstellung der Veränderungen der Vigilanz während der intrathekalen Baclofentherapie, und des zeitlichen Bezugs zwischen der Implantation des Pumpensystems und den Vigilanzveränderungen exemplarisch bei jenen Patienten, bei denen sich die Bewusstseinslage normalisierte sowie bei denjenigen, bei denen die Pumpe explantiert werden musste.

### 4.1. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Bei den meisten Patienten (42 / 46) war die muskuläre Tonuserhöhung während der ITB verbessert, der oft stark ausgeprägte Opisthotonus wurde bei allen der 24 hiervon betroffenen Patienten durchbrochen. Die dystone Komponente bei den Patienten mit gemischt spastisch-dystoner Tetraparese war ebenfalls zumeist in ihrer Ausprägung reduziert (bei 13 / 17), blieb jedoch bei einigen Patienten in noch beeinträchtigendem Ausmaß bestehen. Bei vier Patienten wurde eine ungenügende Beeinflussung von orofacialen Dystonien festgestellt,

mit der Konsequenz einer fortbestehenden Schluckstörung. In vier Fällen trat eine dystone Komponente der Bewegungsstörung erst während der ITB zutage. Einige Patienten zeigten im Verlauf kleine motorische Fortschritte wie Kopfwendung zum Reiz, Bewegungen einzelner Gliedmaßen bis hin zum Greifen und Loslassen, orofaciale Bewegungen mit Mimik und Schlucken, auch wurde manchen Patienten die Kopfkontrolle (bei 10 / 46) und manchmal die Rumpfkontrolle (bei 5 / 46 Patienten) möglich. Bei vier Kindern verbesserten sich auch die grobmotorischen Fähigkeiten deutlich; einer dieser Patienten entwickelte sich zum - wenn auch ataktischen - Fußgänger. Deutlich häufiger waren allerdings während der ITB die Kopfkontrolle (bei 10 / 46) oder Rumpfkontrolle (bei 20 / 46 Patienten) gestört. Neuroorthopädische Komplikationen v. a. in Form von Skoliosen und Kontrakturen (v. a. spastischer Spitzfuß) traten bei jeweils ca. einem Drittel der Patienten auf.

Bei 31 / 33 Patienten mit zuvor schwer behandelbaren vegetativen Krisen kam es nach Beginn der ITB zu einer raschen und nachhaltigen Symptomkontrolle. Zusätzlich waren bei 24 von 31 betroffenen Kindern Unruhephasen und Schmerzen verbessert.

Das orale Baclofen wurde bei allen damit behandelten Patienten nach der Pumpenimplantation innerhalb weniger Wochen reduziert und abgesetzt, bei den meisten (34 / 43) innerhalb einer Woche nach der Implantation. Bei mindestens 20 / 46 Patienten konnten alle fest angesetzten myotonolytischen sowie die sympatholytischen, sedierenden oder analgetischen Medikamente innerhalb von zwölf Wochen beendet werden. Bei 19 der 21 Patienten, bei denen die Dosierungen während der ITB bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes erhoben werden konnten und bei denen nicht alle Medikamente in diesem Zeitraum abgesetzt wurden, reduzierte sich immerhin die Anzahl der verabreichten Substanzen, bei 8 davon um mehr als 50 %. Bei zwei Patienten mit Explantation innerhalb von 12 Wochen war die orale Medikation zum Zeitpunkt der Pumpenentfernung bereits beendet, bei einem Patienten die Anzahl der Medikamente reduziert worden.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer behandlungsbedürftigen Komplikation nach der Implantation eines Pumpensystems war hoch (21 / 46).

Bei 11 dieser Patienten war eine operative Revision notwendig, 5 Pumpensysteme mussten sogar komplikationsbedingt explantiert werden.

Durch eine schrittweise lineare Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen mit zunehmendem Implantationsjahr abnehmend war ( $p = 0,01$ ). Für die weiteren untersuchten Variablen Alter der Patienten, vorangegangene Testung mittels Intraspinalkatheter und die Höhenabmessung der Medikamentenpumpen konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

Bei 12 von 46 Patienten traten unter der ITB eindeutige Nebenwirkungen auf, häufig im Zusammenhang mit Dosiserhöhungen des intrathekalen Baclofens, in knapp der Hälfte der Fälle in Form von Apnoen oder Abfällen der Sauerstoffsättigung. In der Regel waren diese unerwünschten Wirkungen während einer kurzen Adaptationsphase spontan rückläufig bzw. genügte es, die ITB-Dosis wieder zu senken. In wenigen Fällen verhinderten sie die weitere Erhöhung der Dosis. Bei einem Patienten mit Epilepsie war die Anfallsaktivität in Anhängigkeit von der ITB-Dosis verschlechtert.

Bei 28 der 46 Patienten der vorliegenden Studie verbesserte sich während der ITB die Vigilanz. Sie befanden sich dann im Syndrom minimalen Bewusstseins (SMB), im Erwachen aus dem SMB oder hatten eine normalisierte Vigilanz. Bei einem Patienten kam es bereits wenige Tage nach Beginn der ITB zu einer Normalisierung des Bewusstseins, bei fünf weiteren Patienten erfolgte dies innerhalb von 4 bis 8 Wochen nach der Pumpenimplantation.

Bei der Erfassung auch subtiler Vigilanzveränderungen durch die Koma-Remissions-Skala, die allerdings nur bei 23 Patienten vor und während der ITB angewandt wurde, ließen sich bei 19 / 23 Patienten Verbesserungen nachweisen (im Median um + 4,5 Punkte), auch bei neun Kindern, die im Syndrom reaktionsloser Wachheit blieben.

In der Beurteilung durch das Behandlungsteam war die Vigilanz bei 37 der 46 Patienten während der ITB verbessert, bei 25 davon wurde ein Zusammenhang

mit den Effekten der ITB vermutet. Bei neun Kindern wurde keine Verbesserung der Bewusstseinslage gesehen.

Weder durch die Darstellung der zeitlichen Abfolge zwischen hypoxischem Ereignis, Pumpenimplantation, Absetzen von Medikamenten und Erwachen bei 5 / 6 Patienten mit zuletzt normalisierter Bewusstseinslage, noch durch die Analyse der Vigilanzveränderungen im Zusammenhang mit dem Ende der ITB bei den fünf Patienten mit komplikationsbedingten Explantationen ließ sich retrospektiv eine die Vigilanz verbessernde Wirkung der ITB nachweisen. Allein bei Patient 3 war der Wechsel vom Syndrom reaktionsloser Wachheit vor der ITB zum Wachzustand wenige Tage nach der Implantation bemerkenswert.

## **4.2. Interpretation der Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur**

### **4.2.1. Kontext der vorliegenden Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit werden die Auswirkungen der frühzeitig begonnenen ITB bei pädiatrischen Patienten nach postneonatal erworbener hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung an der mit 46 Patienten meines Wissens bislang höchsten Fallzahl systematisch retrospektiv untersucht.

In den Erfahrungsberichten von Kluger und Lütjen et al. aus derselben Abteilung fanden einige der Daten eines Teils dieser Kinder bereits Berücksichtigung, innerhalb eines Kollektivs mit heterogenen Diagnosen bzw. Implantationszeitpunkten (80, 97). Darüber hinaus gibt es nur wenig Berichte über die frühe ITB bei pädiatrischen Patienten mit hypoxisch-ischämischer Encephalopathie: Turner zeigte an 6 Kindern nach akuter Hirnschädigung (3 davon mit HIE) eine gute Wirkung der innerhalb weniger Wochen begonnenen ITB bei starker Tonuserhöhung mit Opisthotonus und vegetativen Krisen mit lebensbedrohlichen Zuspitzungen sowie eine rasche Deeskalierung der sonstigen Medikation (154). Ceulemans et al. berichteten über 4 pädiatrische Patienten mit ITB-Beginn < 1 Jahr nach akuter Hirnschädigung (3 davon nach Ertrinken) und gutem Effekt auf Opisthotonus und Schmerzen (36). Im Folgenden werden meine Ergebnisse dazu in Beziehung gesetzt.

#### **4.2.2. Auswirkungen der ITB auf die Motorik**

In der vorliegenden Arbeit war bei den meisten Patienten eine Senkung des Muskeltonus während der intrathekalen Baclofentherapie zu beobachten. Dabei bestätigte sich bei getrennter Analyse von Spastik und Dystonie der klinische Eindruck von Kluger et al. (80), nach dem die Dystonie nicht in allen Fällen in zufriedenstellendem Ausmaß durch die ITB behandelt werden konnte. Auch zeigte sich, dass bei manchen Patienten eine dystone Komponente erst während der ITB auftrat. Möglicherweise war sie zuvor durch die stark ausgeprägte allgemeine Tonuserhöhung maskiert bzw. manifestierte sich erst im Rahmen des Wiedererwerbs motorischer Fähigkeiten.

Ein oftmals fehlendes Ansprechen der orofacialen Dystonie auf die ITB könnte z. B. mit der spinalen Lage des Katheters erklärbar sein: Zu der Frage, ob bzw. wie weit sich das Baclofen im Liquorraum verteilt gibt es unterschiedliche Ergebnisse (24, 62, 86, 146). Die Arbeiten von Kroin et al. (1993) sowie Bernards et al. (2006) sprechen dafür, dass supraspinale Anteile des zentralen Nervensystems (in diesem Fall die prämotorischen Synapsen in den Hirnnervenkernen) meist nicht erreicht werden (24, 86). Eine andere mögliche Erklärung für die in vielen Fällen fortbestehenden Störungen der orofacialen Motorik während der ITB könnte das Ausmaß der Hirnschädigung selbst (z. B. auch auf Ebene der Hirnnervkerne) sein.

Einige Patienten der vorliegenden Studie zeigten nach der Pumpenimplantation kleine, für sie selbst und ihre Bezugspersonen jedoch häufig bedeutsame motorische Fortschritte wie Willkürbewegungen des Kopfes, des orofacialen Traktes oder einzelner Gliedmaßen. Im Gegensatz zu den Erfahrungen von Armstrong et al. (12 Kinder mit Hauptproblem Spastik) und Ceulemans et al. (12, 36) zeigten 4 der 46 Kinder der vorliegenden Studie während der ITB zusätzlich funktionelle Fortschritte im Bereich der Grobmotorik (3 Patienten mit Wechsel zu Stufe IV in Anlehnung an das GMFCS, einer erreichte GMFCS II).

Wie von Kluger et al. (80) beobachtet waren bei 20 der anderen 42 Patienten die Rumpfkontrolle und bei 10 Kindern auch die Kopfkontrolle verschlechtert, wodurch die posturale Kontrolle und damit auch die Mobilisierbarkeit

eingeschränkt wurden. Dies könnte der ITB-bedingten Reduktion der Spastik geschuldet sein, die bei zugleich bestehender Schwäche der Rumpfmuskulatur im Rahmen der spastischen Tetraparese eine körperstabilisierende Funktion haben kann. Andererseits war bei 10 Patienten die Kopfkontrolle nach Beginn der ITB verbessert, bei 5 die Rumpfkontrolle.

Anders als bei Ceulemans et al. (36) bildeten sich bei ca. einem Drittel der Patienten trotz der frühzeitigen Pumpenimplantation Gelenkskontrakturen aus, insbesondere Spitzfußdeformitäten, auch kamen Sub-/Luxationen der großen Gelenke vor. Ein maligner Verlauf der Spastik bei Kindern nach Ertrinken wurde von Abrams et al. gezeigt (1). In der vorliegenden Studie konnte dem offensichtlich auch die frühe Pumpenimplantation nicht in allen Fällen effektiv entgegenwirken, so dass die Kinder auch unter der ITB eine besonders intensive neuroorthopädische Behandlung benötigten.

Zudem trat bei einem Drittel der Patienten eine Skoliose auf, wie es insbesondere bei Patienten bei Nachlassen des Opisthotonus beobachtet wird (1). Andererseits haben Kinder mit schwerer Tetraspastik auch ohne ITB ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer neuromuskulären Skoliose. Bislang gibt es in der Literatur, die nur Daten bezüglich der Skoliose bei Kindern mit Cerebralparese und ITB liefert, keine eindeutigen Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten oder eine schnellere Progression einer Skoliose während der ITB (135).

#### **4.2.3. Auswirkungen der ITB auf vegetative Dysregulation / Unruhe / Schmerzen**

Wie von Turner (154) bei Kindern bzw. Becker et al., Cuny et al. und Pucks-Faes et al. (22, 39, 130) bei Erwachsenen berichtet, war eine systemisch-medikamentös schwer beeinflussbare vegetative Dysregulation mit z. T. lebensbedrohlicher sympathikotoner Entgleisung der Vitalwerte, häufig kombiniert mit massiven Unruhe- und Schmerzzuständen, auch bei den meisten (31 / 33) Patienten der vorliegenden Fallgruppe nach dem Beginn der ITB rasch und nachhaltig gebessert. Warum sich die vegetativen und Schmerz-Symptome bei zwei Patienten nicht verbesserten, ließ sich nicht klären. Ergebnisse von Ruggiero et al. (2019) legen nahe, dass eine verbesserte Symptomkontrolle bei

diesen Patienten möglicherweise durch eine intraventrikuläre Baclofentherapie erzielt werden könnte (134).

#### **4.2.4. Medikamentenverläufe während der ITB**

Die vorläufige Enddosis des intrathekalen Baclofens zeigte bei den 46 Patienten der vorliegenden Studie eine breite Streuung (64 bis 2183 µg/d, Median: 634 µg/d). Der Mittelwert lag mit 698 µg/d etwas höher als die durch Armstrong et al. festgestellte durchschnittliche Dosis von 477 µg/d bei 12 Kindern mit Spastik bei unterschiedlichen cerebralen Ursachen (12).

Die vorliegende Arbeit zeigt detailliert, dass die systemische Gabe der meisten myotonolytischen, sympatholytischen, sedierenden oder analgetischen Medikamente, die alle eine sedierende Haupt- oder Nebenwirkung haben, in der Regel deutlich reduziert oder beendet werden konnte. Die Angaben aus der klinischen Erfahrung von Kluger, Lütjen et al. (97) konnten demnach durch die genaue Erhebung der Medikamentenverläufe für die vorliegende Patientenuntergruppe objektiviert werden. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Reduktion der Medikamente in der Regel innerhalb weniger (1 bis 6) Wochen nach dem Beginn der ITB erfolgen konnte.

Zum einen spiegelt der verminderte Bedarf dieser Medikamente die Linderung der klinischen Symptomatik während der intrathekalen Baclofentherapie wider. Zum anderen kann davon ausgegangen werden, dass die Reduktion oder das Absetzen dieser in unterschiedlichem Ausmaß sedierenden Substanzen verbesserte Bedingungen für die Aufmerksamkeit und Wahrnehmungsfähigkeit und somit auch für die Partizipation der Kinder und Jugendlichen an den Rehabilitationsmaßnahmen und am sozialen Leben schafft. Das Rehabilitationspotential der Patienten kann nach Reduktion / Absetzen dieser Medikamente besser erkannt und genutzt werden.

#### **4.2.5. Komplikationen und Nebenwirkungen**

Behandlungsbedürftige Komplikationen waren in der vorliegenden Studie sowohl bei intrathekaler Baclofentestung per liegendem Spinalkatheter (bei 7 / 14) als auch nach der Implantation des Pumpen-Katheter-Systems (bei 21 / 46) häufig, während in der Literatur Komplikationsraten zwischen 9,4 % und 25 % genannt

werden (26, 44, 90, 108, 165). Auch in der Arbeit von Kluger et al. (97) war eine etwas niedrigere Komplikationsrate (41 %) beschrieben.

Das Konzept einer mehrtägigen intrathekalen Baclofentestung mittels intraspinal liegender Katheter war der Unsicherheit in den ersten ca. 10 „Pionierjahren“ der ITB bei Kindern geschuldet und wurde aufgrund der komplikationsreichen Verläufe in den Folgejahren kaum noch angewandt. In Einzelfällen wurden Testungen noch per einfacher Liquorpunktion durchgeführt. In den letzten Jahren wurde auf eine der Implantation vorangehende Testung ganz verzichtet.

Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Komplikationen bei den Patienten der vorliegenden Studie mit den Jahren in statistisch signifikanter Weise abnehmend war. Auch wurde in der untersuchten Patientengruppe seit 1999 während der Frührehabilitation keine komplikationsbedingte Explantation mehr durchgeführt. Es bestand bei den Patienten dieser Arbeit kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer der Implantation vorangegangenen Testung mit tagelang liegendem Spinalkatheter, wie von Kluger et al. (2003) gemutmaßt (80). Auch wurden plausibel erscheinende Zusammenhänge der Komplikationsrate mit dem Alter der Patienten bzw. der Außenhöhe der Pumpen statistisch nicht bestätigt.

Albright et al. (2006) führen hohe Komplikationsraten nach Pumpenimplantationen auf das Fehlen allgemein gültiger Operationsstandards zurück und schlagen ein einheitliches Vorgehen vor (6). Motta et al. (2014) und Desai (2018) zeigten, dass mit zunehmender Erfahrung bzw. nach der Einführung von Standardisierungsprozessen an ihren Zentren mit häufigen Pumpenimplantationen die Komplikationsraten signifikant sanken (44, 108). Die Verbesserung der Komplikationsraten an der Schön Klinik Vogtareuth könnte ebenfalls auf die zunehmende Erfahrung der Operateure und Behandlungsteams zurückzuführen sein. Hinweise auf konkrete Veränderungen z. B. der Operationstechniken fanden sich in den Patientenunterlagen nicht.

Die Feststellung, dass bei einigen Patienten der vorliegenden Arbeit Nebenwirkungen, die insbesondere im Zusammenhang mit Steigerungen der ITB-Dosis auftraten, meist nicht stark ausgeprägt und vorübergehend oder

reversibel waren, entspricht den Erfahrungen in der Literatur (12, 42, 80). Bei 31 der 46 Patienten in der vorliegenden Studie traten epileptische Anfälle auf, bei 17 Kindern war die Anfallsaktivität während der ITB zunehmend.

Wie auch in der Literatur beschrieben (4, 30), war ein kausaler Zusammenhang zwischen der ITB und dem Auftreten einer Epilepsie in keinem Fall mit Sicherheit herzustellen, da alle Patienten auf Grund ihrer Hirnschädigung ein erhöhtes Anfallsrisiko hatten und kein klarer zeitlicher Zusammenhang mit dem Beginn der ITB bestand. Bei einem Patienten mit Epilepsie war die Anfallsaktivität jedoch in Anhängigkeit der ITB-Dosis verschlechtert. Zu Recht schlagen Kluger et al. (2003) vor, während einer ITB ein besonderes Augenmerk auf den Verlauf einer Epilepsie zu legen (80).

#### **4.2.6. Veränderungen der Vigilanz**

Turner (154), Taira (150) und Kawecki et al. (77) beschreiben seltene pädiatrische Fälle mit einer eindrucklichen Verbesserung von Vigilanz und neurologischem Status kurze Zeit nach Beginn einer intrathekalen Baclofen-Verabreichung. Eine solchermaßen eindruckliche Remission war in ähnlicher Weise bei einem der 46 Patienten der vorliegenden Studie zu beobachten, bei dem es im weiteren Verlauf zu einer relativ weitgehenden neurologischen Erholung kam.

Bei den meisten anderen Patienten der vorliegenden Studie waren, wie auch bei 5 der 6 durch Turner beschriebenen Patienten (154), geringer ausgeprägte Verbesserungen des Bewusstseinszustandes zu beobachten: 8 Patienten befanden sich bei ihrer Entlassung aus der Frührehabilitation im Erwachen aus dem Stadium minimalen Bewusstseins, bei 15 Kindern lag ein Syndrom des minimalen Bewusstseins vor. Aber auch bei den 17 Patienten, die zum Ende der Behandlung im Stadium reaktionsloser Wachheit blieben, wurden Verbesserungen der Aufmerksamkeit beschrieben, auch wenn diese nicht zu einer Einteilung in ein höheres Vigilanzstadium führten. Bei 9 dieser 17 Patienten konnten diese subtilen Veränderungen mit der dafür gut geeigneten Koma-Remissions-Skala objektiviert werden; leider war diese nur bei 23 der 46 Patienten zu Anwendung gekommen.

Bei 25 Patienten war die Einschätzung des Behandlungsteam festgehalten, nach der eine beobachtete Verbesserung von Aufmerksamkeit oder Wahrnehmungsfähigkeit in einem ursächlichen Zusammenhang mit den Effekten der ITB interpretiert wurde. Bei der Darstellung der zeitlichen Zusammenhänge zwischen der intrathekalen Baclofentherapie und Veränderungen der Vigilanz bei den fünf Patienten, bei denen die Pumpe wieder explantiert werden musste, ergab sich bei 4 / 5 Kindern keine zeitliche Korrelation zwischen den Perioden mit bzw. ohne ITB und Veränderungen der Vigilanz. Bei der exemplarischen Untersuchung bei den 6 Patienten mit normalisierter Bewusstseinslage drängte sich nur bei Patient 3 der enge zeitliche Zusammenhang von wenigen Tagen zwischen dem Beginn der ITB und der schlagartigen Normalisierung des Bewusstseinszustandes der Rückschluss auf, dass es sich dabei um eine unmittelbare Wirkung des Baclofens handeln könnte, wie sie durch Sarà et al., Pistoia et al., Oyama et al. und Taira postuliert wird (119, 126, 138, 150). Bei weiteren 5 Patienten kam es ebenfalls zu einer Normalisierung der Vigilanz, die allerdings weniger sicher dem Beginn der ITB zugeordnet werden konnte, da sie erst im Verlauf von vier bis acht Wochen nach der Pumpenimplantation eintrat. Bei ihnen blieben starke neurologische Einschränkungen bestehen.

Auch bei den anderen Patienten mit in unterschiedlichem Ausmaß verbesserter Bewusstseinslage trat der Effekt im Vergleich zu Patient 3 deutlich langsamer ein: Selten wurden erste Veränderungen zwei Wochen, häufiger mindestens vier bis acht Wochen nach dem Beginn der ITB wahrgenommen, so dass eine direkte Baclofen-Wirkung wenig wahrscheinlich erscheint. Andererseits wurde in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass es während der ITB in der Mehrzahl der Fälle zu einer deutlichen Verbesserung von Tonuserhöhung und vegetativer Dysregulation kam, was die zweite Hypothese der Arbeitsgruppe um Sarà und Pistoia und die Vermutung von Cuny unterstützt, nach der intrathekales Baclofen möglicherweise zu einer neurologischen Erholung durch Abschirmung des Gehirns vor einem unkontrollierten und exzessiven Eingang proprioceptiver und nociceptiver Reize führt (39, 126, 138). Die Vermutung von Turner, eine bereits vorhandene neurologische Erholung könne erst nach einer durch die ITB

verwirklichten Symptomkontrolle erkennbar werden, könnte auf demselben Mechanismus beruhen (154).

Zusätzlich konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass bei den meisten Patienten innerhalb weniger Wochen nach dem Beginn der intrathekalen Baclofentherapie die Mehrzahl der zuvor in z. T. hoher, oftmals präoperativ sogar ansteigender Dosierung systemisch verabreichten Medikamente reduziert oder ganz abgesetzt werden konnten. Ein Teil der eingesetzten Substanzen hat eine sedierende Hauptwirkung (z. B. Midazolam, Diazepam, Chloralhydrat, Chlorpromazin), deren verminderter Einsatz zu einer verbesserten Wachheit führen kann. Auch bei den myotonolytischen, sympatholytischen und eingesetzten analgetischen Substanzen sind sedierende Effekte häufig, so dass sich durch deren Reduktion oder Absetzen ebenfalls die Ausgangssituation für eine Erholung der Bewusstseinslage verbessern kann.

Es kann, in Erweiterung zu den Erkenntnissen von Turner sowie Kluger et al. (80, 154), zusammengefasst werden, dass Patienten mit Bewusstseinsstörungen und anderen schwerwiegenden Symptomen einer hypoxisch-ischämischen Encephalopathie hinsichtlich ihrer Wachheit, Bewusstseinslage, Aufmerksamkeit und Wahrnehmungsfähigkeit wahrscheinlich häufig von der ITB profitieren. In der vorliegenden Arbeit scheint dies bei mindestens 29 der 46 Patienten der Fall gewesen zu sein. Diese Auswirkung kann durch die Linderung der Symptomatik einerseits, den Wegfall sedierender systemischer Medikamente andererseits vermittelt sein. In seltenen Fällen mit rascher und weitgehender Verbesserung der Vigilanz kann auch eine direkte Baclofenwirkung vermutet werden. Wie weitgehend die neurologische Erholung erfolgt hängt indes wahrscheinlich maßgeblich von Lokalisation und Ausmaß der Hirnschädigung ab, sowie von der Aktivität einer begleitenden Epilepsie.

#### **4.3. Schwächen der vorliegenden Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit wurde dargestellt, wie sich die Symptome einer schweren postneonatal erworbenen hypoxisch-ischämischen Encephalopathie während der ITB bei einer Mehrzahl der Patienten besserten. Zudem wurde gezeigt, dass es bei vielen Patienten während der ITB zu einer verbesserten

Bewusstseinslage kam. Ein Vergleich mit den klinischen Verläufen bei Patienten einer Kontrollgruppe ohne ITB erfolgte in dieser Arbeit nicht, daher bleibt die Arbeit den Nachweis dafür schuldig, dass es sich bei diesen Veränderungen tatsächlich um eine Wirkung der intrathekalen Baclofentherapie und nicht um den Spontanverlauf im Rahmen der Frührehabilitationsmaßnahmen handelt.

Dass intrathekal verabreichtes Baclofen den Muskeltonus messbar senkt, wurde bereits 1988 in der Arbeit von Penn sowie durch Ochs et al. (1989) unter Anwendung klinischer (Ashworth Scale) und elektromyografischer Messungen nachgewiesen (117, 124). Zudem zeigt die klinische Erfahrung, dass gerade bei den schwer betroffenen Kindern, bei denen konservative Maßnahmen kaum oder gar nicht wirksam sind, nach Beginn einer ITB in der Regel eine deutliche Tonussenkung eintritt und meist auch vegetative Krisen sistieren. Entsprechende Verläufe werden auch von Armstrong et al., Becker et al., Turner, Ceulemans et al. beschrieben (12, 22, 36, 154).

Schwerer fällt die Einschätzung, ob eine verbesserte Bewusstseinslage in einen kausalen Zusammenhang mit der ITB gebracht werden kann. Bei Patienten, bei denen es in wenigen Tagen nach Beginn der intrathekalen Baclofen zu einem Aufwachen mit vollkommener Wiederherstellung des Bewusstseins kommt, liegt es nahe, eine direkte Baclofenwirkung zu postulieren (126, 138, 150). Bei Patienten mit einem größeren, wochen- oder monatelangen Abstand zwischen Pumpenimplantation und Verbesserung der Bewusstseinslage erscheint eine solche unmittelbare ITB-Wirkung unwahrscheinlich. Ob es sich in diesen Fällen um sekundäre Effekte der ITB handelt, die über eine Verbesserung von Allgemeinzustand, Muskeltonus, vegetativen Krisen, Schmerzen bzw. die Reduktion von Medikamenten vermittelt werden, kann nur spekuliert werden.

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie wird durch den retrospektiven Ansatz eingeschränkt. Standardisierte Messinstrumente kamen inkonstant und wenn, dann in unregelmäßigen und uneinheitlichen zeitlichen Abständen zum Einsatz. Bei der Beschreibung des Muskeltonus konnte für die vorliegende Arbeit daher nicht auf Werte wie Messungen der Gelenkbeweglichkeit, (modifizierte) Ashworth- oder Tardieu-Skalen zurückgegriffen werden, bei der Dystonie fehlten Messinstrumente wie die Barry-Albright- bzw. Burke-Fahn-Marsden-Dystonie-

Skalen. Bei vegetativer Dysregulation waren die Vitalparameter der Patienten im Zeitraum vor der Pumpenimplantation in hoher Dichte in den Unterlagen vorhanden. Bei während der ITB verbessertem Zustand wurden sie allerdings kaum noch bzw. nur in vom Normalzustand abweichenden Situationen notiert, so dass sie zur Beurteilung der ITB-Wirkung nicht herangezogen werden konnten. Schmerzskalen waren nicht genutzt worden und es entsteht der Verdacht, dass der Schmerz aspekt als Teil von Unruhe und sympathikotoner Hyperaktivität nicht mit derselben Zuverlässigkeit dokumentiert wurde wie die anderen Symptome.

In den Berichten des Behandlungsteams wurden der Krankheitszustand der Patienten und die Wirkung der intrathekalen Baclofentherapie hingegen in der Regel individuell gut beschrieben. Dazu ist festzustellen, dass im Rahmen der meist langfristigen, engen therapeutischen bzw. pflegerischen Beziehung zum Patienten meistens eine hohe Sensibilität für seine Zustandsveränderungen besteht. Andererseits ist es gerade diese Nähe, die einer objektiven Beurteilung des Patienten im Wege stehen und die Aussagekraft o. g. Einschätzungen begrenzen kann.

Dennoch erlaubten es die detaillierten beschreibenden Angaben, die Wirkung der ITB für die wesentlichen in der Studie beschriebenen Symptome in die Kategorien „wirksam“ oder „nicht wirksam“ einzuteilen. Besonders sorgfältig waren zudem während der gesamten Dauer der Frührehabilitation die Medikamentengaben in den Stationskurven der Patienten notiert. Die Anzahl und die Dosierungen der verwendeten Substanzen lassen Rückschlüsse auf die Ausprägung der Symptome und des Leidensdrucks der Patienten zu.

Für die Beurteilung einer möglichen funktionellen Veränderung der grobmotorischen Fähigkeiten wurde das Gross Motor Function Classification System (GMFCS) genutzt. Es muss kritisch angemerkt werden, dass die Skala nur für Patienten mit einer Cerebralparese validiert ist. Andererseits wird sie im Klinikalltag auf Grund der o. g. Vorteile häufig auch bei Bewegungsstörungen anderer Ursache beschreibend eingesetzt. Es erwies sich als ein bei den Patienten der vorliegenden Arbeit retrospektiv anwendbares Instrument, das einen Überblick und eine intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit bezüglich der grobmotorischen Fähigkeiten der Patienten herstellt. Zu beachten ist, dass

sich daraus nicht die Möglichkeit einer Prognosebestimmung bezüglich der weiteren motorischen Entwicklung oder eine Hilfe zur Planung weiterer therapeutischer Interventionen ergibt, wie es bei Patienten mit Cerebralparese möglich ist.

Die Untersuchung von behandlungsbedürftigen Komplikationen nach der Implantation der Pumpensysteme beschränkt sich in der vorliegenden Arbeit auf die vorgestellten 46 von insgesamt 99 Patienten, die bis zum 31.12.2007 eine Baclofenpumpe erhielten. Möglicherweise sind die erarbeiteten Komplikationsraten und -risiken daher nicht auf Verläufe bei anderen Krankheitsbildern übertragbar. Nicht berücksichtigt wurden zudem Komplikationen, die möglicherweise nach Beendigung der Frührehabilitation auftraten. Andererseits ist das Risiko für Komplikationen in den ersten Monaten nach der Implantation am höchsten (26, 44, 90, 108, 165).

Bei der Beurteilung des Bewusstseinszustandes und des Verlaufs ist die Koma-Remissions-Skala ein grundsätzlich gut geeignetes Instrument, mit insbesondere hoher Sensitivität für geringe Veränderungen der Vigilanz (63, 141, 148). Sie kam allerdings nur bei 23 / 46 Patienten zum Einsatz, wenn auch nicht zu standardisierten Zeitpunkten, daher wurden die Werte in dieser Arbeit eher zur Illustration der Vigilanzverläufe insbesondere bei Patienten mit nur geringen Veränderungen genutzt.

In den Unterlagen der Patienten bestand eine offensichtliche Unschärfe bei der Benutzung von Diagnose-Bezeichnungen für verschiedene Bewusstseinslagen, z. T. wurden aus heutiger Sicht veraltete Begrifflichkeiten benutzt (z. B. „apallisches Durchgangssyndrom“). Um für die vorliegende Studie alle 46 Patienten mit einer passenden und vergleichbaren Diagnose zu beschreiben, erfolgte retrospektiv eine Einteilung in die aktuell gültigen Diagnosen „Syndrom der reaktionslosen Wachheit“, „Syndrom des minimalen Bewusstseins“, „Erwachen aus dem SMB“ bzw. „normalisierter Bewusstseinszustand“, unter detaillierter Erhebung aller verfügbaren Patientenmerkmale und mittels Einteilung nach den Kriterien von Giacino et al., Ashwal und Bender (13, 14, 23, 55). Trotz größter Sorgfalt handelt es sich dabei um eine retrospektive Einteilung,

die in ihrer Trennschärfe nie vollkommen mit einer unmittelbaren Merkmalerhebung am aktuellen Patienten vergleichbar ist.

#### **4.4. Schlussfolgerungen und Ausblick**

Kinder und Jugendliche befinden sich in der Frührehabilitationsphase nach postneonatal erworbenen hypoxisch-ischämischen Hirnschädigungen häufig in einem schwer kranken Zustand mit schwerer Bewusstseinsstörung, massiver, generalisierter Muskeltonuserhöhung, oftmals kombiniert mit lebensbedrohlichen vegetativen Krisen, Schmerzen und psychomotorischer Unruhe. In vielen Fällen sind diese Zustände konservativ kaum beeinflussbar und es besteht ein offensichtliches, ausgeprägtes Leiden für die betroffenen Patienten.

Bei aller den Limitationen einer retrospektiven Arbeit und dem Fehlen einer Kontrollgruppe ohne ITB geschuldeten Vorsicht kann festgehalten werden, dass es sich beim frühen Einsatz der intrathekalen Therapie bei diesen Patienten um eine Behandlung handelt, die:

1. hervorragend wirksam ist bei schwer betroffenen Patienten mit stark ausgeprägtem muskulärem Hypertonus und lebensbedrohlichen vegetativen Krisen. Bei dystonen Anteilen der Bewegungsstörung ist die ITB ebenfalls meistens hilfreich, jedoch bleiben manchmal einschränkende Anteile der Dystonie bestehen. Nur bei wenigen Patienten verbessern sich die grobmotorischen Fähigkeiten während der ITB wesentlich, allerdings können auch kleine motorische Fortschritte von Bedeutung sein. Die Kopf- und Rumpfkontrolle können unter der ITB verbessert oder aber, oft dosisabhängig, verschlechtert sein. Meistens kann innerhalb von Wochen nach der Pumpenimplantation die systemisch verabreichte, sedierende Medikation deutlich reduziert oder beendet werden.
2. Risiken für Komplikationen impliziert, die bei Durchführung der Implantation in einem Zentrum mit langjähriger Erfahrung und einem standardisierten Vorgehen geringer sind. Mehrtägige Testungen mit einem liegenden Spinalkatheter führen häufig zu Komplikationen und sollten vermieden werden.

3. in raren Fällen eine Normalisierung der Vigilanz innerhalb weniger Tage herbeiführt. Bei den meisten Patienten kommt es während der ITB zu Verbesserungen von Bewusstseinslage und / oder Aufmerksamkeit in unterschiedlichem und nicht vorhersehbarem Ausmaß.

Zu bemerken ist zusätzlich, dass die noch gültige Zulassungsbeschränkung für die Anwendung von intrathekalem Baclofen auf Kinder > 4 Jahre (115, 144) bei Patienten mit HIE nicht praktikabel erscheint, da hypoxische Ereignisse – oftmals durch Ertrinken – am häufigsten bei Kleinkindern vorkommen. Auch lag bei den Patienten der vorliegenden Studie kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und einem erhöhten Vorkommen von Komplikationen vor. Realistisch erscheint hingegen der Hinweis der Pumpenhersteller, nach dem eine Pumpenimplantation eine ausreichende Körpergröße voraussetzt (101, 102).

Wie im Review von Buizer et al. (2019) dargelegt, besteht bis dato wenig Evidenz für die Wirkung der intrathekalen Baclofentherapie bei pädiatrischen Patienten. V. a. bei Kindern mit anoxischen oder traumatischen Hirnläsionen sind die bislang untersuchten Fallzahlen klein und ist die Studienqualität niedrig, es zeigt sich allerdings eine Tendenz zu einer Verbesserung der Spastik und der Dystonie (29). Weitere, auch prospektive Studien mit definierten Zielen und unter Anwendung validierter Messmethoden wären wünschenswert, um die Wirkung der intrathekalen Baclofentherapie in der neurologisch-pädiatrischen Frührehabilitation nach hypoxischen Ereignissen, aber auch nach ZNS-Läsionen anderer Ätiologie in allen ICF-Bereichen zu überprüfen.

In der aktuellen Situation befindet sich ein Behandlungsteam angesichts eines wie oben beschrieben leidenden Kindes bei unzureichendem Effekt einer medikamentösen Behandlung in einer Situation mit fehlenden weiteren konservativen Behandlungsoptionen - und wird daher den Bezugspersonen trotz geringer Evidenz und möglicher Komplikationen die Implantation eines Pumpensystems zur intrathekalen Baclofentherapie empfehlen.

Von Lütjen und Kluger (80, 97) wird ein phasenspezifischer Einsatz der ITB in der Frührehabilitation vorgeschlagen, dieser Gedanke beinhaltet eine

Explantation des Pumpensystems nach Stabilisierung des Patienten. Dem steht eine in der Regel inkomplette neurologische Erholung der Patienten gegenüber, insbesondere mit einer über die Phase der Frührehabilitation hinaus fortbestehenden schweren hypertonen Bewegungsstörung. Es ist eine Klärung bzw. die Erarbeitung detaillierter Empfehlungen notwendig bezüglich der Frage, ob und wie lange eine ITB auch nach der Frührehabilitation sinnvoll ist. Dazu werden strukturierte Untersuchungen der Langzeitverläufe über die Phase der Frührehabilitation hinaus benötigt. Besondere Beachtung sollte neben den mittel- und langfristigen strukturellen und funktionellen Veränderungen (Muskeltonus, Kontrakturen, neuroorthopädische Befunde, Vigilanz, Kommunikation, Kognition) insbesondere auch den erwartbaren Konsequenzen in den ICF-Bereichen Aktivität, Partizipation und Kontext besondere Beachtung zuteil kommen.

## 5. Zusammenfassung

Kinder und Jugendliche befinden sich in der Frührehabilitationsphase nach postneonatal erworbenen hypoxisch-ischämischen Hirnschädigungen häufig in einem schwer kranken Zustand mit Bewusstseinsstörung, generalisierter Muskeltonuserhöhung, häufig mit vegetativen Krisen, Schmerzen und psychomotorischer Unruhe. In vielen Fällen sind diese Zustände medikamentös ungenügend beeinflussbar.

Zielsetzung der vorliegenden, retrospektiven Arbeit war, die Auswirkungen der intrathekalen Baclofentherapie (ITB) bei solchermaßen betroffenen Patienten zu untersuchen. Eingeschlossen wurden 46 pädiatrische Patienten, bei denen im Zeitraum von Juli 1986 bis Dezember 2007 an der Schön Klinik Vogtareuth auf Grund der Symptome einer jenseits der Neonatalperiode erworbenen hypoxisch-ischämischen Encephalopathie eine intrathekale Baclofentherapie (ITB) durchgeführt wurde, bei denen die Implantation des Pumpensystems innerhalb eines Jahres nach dem hypoxischen Ereignis erfolgte und die im Anschluss noch mindestens vier Wochen an der Klinik behandelt wurden. Die Analyse der Daten erbrachte folgende Ergebnisse:

1. Nach Beginn einer ITB verbesserten sich bei 42 / 46 der Patienten der muskuläre Hypertonus, bei 13 / 17 die dystone Komponente der Bewegungsstörung sowie bei 31 / 33 eine vegetative Dysregulation. Medikamente mit sedierender Haupt- oder Nebenwirkung konnten bei 24 / 46 Patienten innerhalb von zwölf Wochen nach Implantation reduziert, bei mindestens 20 / 46 Patienten sogar vollständig abgesetzt werden.
2. Behandlungsbedürftige Komplikationen traten nach der Implantation des Pumpen-Katheter-Systems bei 21 / 46 Patienten während der Frührehabilitation auf. Fünf Pumpen mussten komplikationsbedingt explantiert werden. Die Rate an Komplikationen war mit zunehmendem Implantationsjahr signifikant abnehmend. Für keinen der anderen hypothetischen Einflussfaktoren (Alter der Patienten, vorausgegangene intrathekale Baclofentestung mittels Intraspinalkatheter, Außenhöhe der Pumpenmodelle) konnte ein Einfluss auf das Komplikationsrisiko nachgewiesen werden.

3. Bei 29 der 46 Patienten kam es während der ITB zur Verbesserung des Bewusstseinsstadiums, bei weiteren neun Patienten zu subtileren Verbesserungen der Bewusstseinslage, Wahrnehmungsfähigkeit und / oder Aufmerksamkeit und somit der Rehabilitationsfähigkeit. Bei sechs Patienten normalisierte sich die Bewusstseinslage. Hier war die Abgrenzung zwischen Spontanverlauf und spezifischem Effekt der ITB besonders schwierig.

Auch wenn die Evidenz der vorliegenden Studie durch das retrospektive Design eingeschränkt ist, konnte gezeigt werden, dass die intrathekale Baclofentherapie gut geeignet ist, schwerwiegende Tonuserhöhungen und vegetative Krisen in der Subakutphase nach postneonatal erworbener Hirnschädigung bei pädiatrischen Patienten positiv zu beeinflussen. Vor dem Hintergrund des meist schweren Leidens der Patienten handelt es sich daher bei diesen Patienten, trotz der möglichen Komplikationen (die an Zentren mit langjähriger Erfahrung weniger häufig auftreten) um ein dringend empfehlenswertes Verfahren. Die ITB führt über die Linderung der zuvor quälenden Zustände der Patienten und die Ermöglichung einer Medikamentenreduktion zu verbesserten Voraussetzungen für eine Erholung der neurologischen Symptome und könnte somit auch eine oftmals beobachtete Verbesserung der Bewusstseinslage begünstigen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abrams RA, Mubarak S (1991) Musculoskeletal consequences of near-drowning in children. *J Pediatr Orthop* 11(2): 168–175
2. Albright AL (2007) Intrathecal baclofen for childhood hypertonia. *Child's Nervous System* 23(9): 971–979
3. Albright AL (2011) Technique for insertion of intraventricular baclofen catheters. *J Neurosurg Pediatr* 8(4): 394–395
4. Albright AL, Gilmartin R, Swift D, Krach LE, Ivanhoe CB, McLaughlin JF (2003) Long-term intrathecal baclofen therapy for severe spasticity of cerebral origin. *Journal of Neurosurgery* 98(2): 291–295
5. Albright AL, Shultz BL (1999) Plasma baclofen levels in children receiving continuous intrathecal baclofen infusion. *J Child Neurol* 14(6): 408–409
6. Albright AL, Turner M, Pattisapu JV (2006) Best-practice surgical techniques for intrathecal baclofen therapy. *J Neurosurg* 104(4 Suppl): 233–239
7. Aljuboori Z, Archer J, Huff W, Moreno A, Jea A (2018) Placement of baclofen pump catheter through a C1–2 puncture: technical note. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 21(4): 389–394
8. Al-Khodairy AT, Wicky G, Nicolo D, Vuadens P (2015) Influence of intrathecal baclofen on the level of consciousness and mental functions after extremely severe traumatic brain injury: Brief report. *Brain Injury* 29(4): 527–532
9. Allington NJ, Leroy N, Doneux C (2002) Ankle joint range of motion measurements in spastic cerebral palsy children: intraobserver and interobserver reliability and reproducibility of goniometry and visual estimation. *J Pediatr Orthop B* 11(3): 236–239
10. Ammar A, Ughratdar I, Sivakumar G, Vloeberghs MH (2012) Intrathecal baclofen therapy—how we do it: Technical note. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 10(5): 439–444
11. Arbeitsgruppe PAEDSIM e. V. – Teamtraining für Kindernotfälle, Heimberg E, Hoffmann F, Schwindt J-C, Heinzel O (2016) Basismaßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation bei Kindern und Jugendlichen: Kommentierte Zusammenfassung der aktuellen Empfehlungen des European Resuscitation Council. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 164(3): 184–194
12. 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. *J Neurosurg* 87(3): 409–414
13. Ashwal S (2003) Medical aspects of the minimally conscious state in children. *Brain and Development* 25(8): 535–545
14. Ashwal S (2004) Pediatric vegetative state: epidemiological and clinical issues. *NeuroRehabilitation* 19(4): 349–360

15. Atkins DL, Everson-Stewart S, Sears GK, Daya M, Osmond MH, Warden CR, Berg RA, Resuscitation Outcomes Consortium Investigators (2009) Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrest in children: the Resuscitation Outcomes Consortium Epistry-Cardiac Arrest. *Circulation* 119(11): 1484–1491
16. Awaad Y, Rizk T (2012) Spasticity in children. *Journal of Taibah University Medical Sciences* 7(2): 53–60
17. Baguley IJ (2008) The excitatory:inhibitory ratio model (EIR model): An integrative explanation of acute autonomic overactivity syndromes. *Medical Hypotheses* 70(1): 26–35
18. Baguley IJ, Perkes IE, Fernandez-Ortega J-F, Rabinstein AA, Dolce G, Hendricks HT, Consensus Working Group (2014) Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria. *J Neurotrauma* 31(17): 1515–1520
19. BAR - Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (1995) Empfehlungen zur Neurologischen Rehabilitation von Patienten mit schweren und schwersten Hirnschädigungen in den Phasen B und C Available at: <https://www.bar-frankfurt.de/service/publikationen/reha-vereinbarungen.html> [Zugegriffen April 27, 2019]
20. Barkovich AJ (1992) MR and CT evaluation of profound neonatal and infantile asphyxia. *AJNR Am J Neuroradiol* 13(3): 959–972; discussion 973-975
21. Barry MJ, VanSwearingen JM, Albright AL (1999) Reliability and responsiveness of the Barry-Albright Dystonia Scale. *Dev Med Child Neurol* 41(6): 404–411
22. Becker R, Benes L, Sure U, Hellwig D, Bertalanffy H (2000) Intrathecal baclofen alleviates autonomic dysfunction in severe brain injury. *J Clin Neurosci* 7(4): 316–319
23. Bender A (2016) Schwere Bewusstseinsstörungen in der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation. *Neurol Rehabil* (2016; 22(3)): 192–208
24. Bernards CM (2006) Cerebrospinal fluid and spinal cord distribution of baclofen and bupivacaine during slow intrathecal infusion in pigs. *Anesthesiology* 105(1): 169–178
25. Berweck S, Lütjen S, Voss W, Diebold U, Mücke K-H, Aisch A, Ostertag B, Friedrich M, Wagner C, Kudernatsch M, et al. (2014) Use of intrathecal baclofen in children and adolescents: interdisciplinary consensus table 2013. *Neuropediatrics* 45(5): 294–308
26. 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: *Journal of Pediatric Orthopaedics* 30(1): 76–81
27. Brennan PM, Whittle IR (2008) Intrathecal baclofen therapy for neurological disorders: a sound knowledge base but many challenges remain. *Br J Neurosurg* 22(4): 508–519

28. Bruno M-A, Vanhaudenhuyse A, Thibaut A, Moonen G, Laureys S (2011) From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *Journal of Neurology* 258(7): 1373–1384
29. Buizer AI, Martens BHM, Grandbois van Ravenhorst C, Schoonmade LJ, Becher JG, Vermeulen RJ (2019) Effect of continuous intrathecal baclofen therapy in children: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 61(2): 128–134
30. Buonaguro V, Scelsa B, Curci D, Monforte S, Iuorno T, Motta F (2005) Epilepsy and intrathecal baclofen therapy in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 33(2): 110–113
31. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J (1985) Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 35(1): 73–77
32. Burton JM, Morozova OM (2017) Calming the Storm: Dysautonomia for the Pediatrician. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 47(7): 145–150
33. Busl KM, Greer DM (2010) Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation* 26(1): 5–13
34. Casano-Sancho P (2017) Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: are there definitive data in children? *Arch Dis Child* 102(6): 572–577
35. Castro J de, Meynadier J, Zenz M (1991) Table 87d: Implantable pumps (continued): weight and dimensions. In: *Regional opioid analgesia: physiopharmacological basis, drugs, equipment, and clinical application, Developments in critical care medicine and anesthesiology*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht ; Boston S. 498
36. Ceulemans B, van Rhijn J, Kenis S, Krols R, Laridon A, Van Havenbergh T (2008) Opisthotonus and intrathecal treatment with baclofen (ITB) in children. *European Journal of Pediatrics* 167(6): 641–645
37. Christophe C, Fonteyne C, Ziereisen F, Christiaens F, Deltenre P, De Maertelaer V, Dan B (2002) Value of MR imaging of the brain in children with hypoxic coma. *AJNR Am J Neuroradiol* 23(4): 716–723
38. Coffey RJ, Ridgely PM (2001) Abrupt intrathecal baclofen withdrawal: management of potentially life-threatening sequelae. *Neuromodulation* 4(4): 142–146
39. Cuny E, Richer E, Castel JP (2001) Dysautonomia syndrome in the acute recovery phase after traumatic brain injury: relief with intrathecal Baclofen therapy. *Brain Injury* 15(10): 917–925
40. Dan B, Motta F, Vles JSH, Vloeberghs M, Becher JG, Eunson P, Gautheron V, Lütjen S, Mall V, Pascual-Pascual SI, et al. (2010) Consensus on the appropriate use of intrathecal baclofen (ITB) therapy in paediatric spasticity. *European Journal of Paediatric Neurology* 14(1): 19–28

41. Dario A, Pisani R, Sangiorgi S, Pessina F, Tomei G (2007) Relationship between intrathecal baclofen and the central nervous system. *Acta Neurochir Suppl* 97(Pt 1): 461–464
42. Dario A, Tomei G (2004) A benefit-risk assessment of baclofen in severe spinal spasticity. *Drug Saf* 27(11): 799–818
43. Delgado MR, Hirtz D, Aisen M, Ashwal S, Fehlings DL, McLaughlin J, Morrison LA, Shrader MW, Tilton A, Vargus-Adams J (2010) Practice Parameter: Pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review). *Neurology* 74(4): 336–343
44. Desai VR, Raskin JS, Mohan A, Montojo J, Briceño V, Curry DJ, Lam S (2018) A standardized protocol to reduce pediatric baclofen pump infections: a quality improvement initiative. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 21(4): 395–400
45. Diesener P (2008) Pathomechanismus und Behandlung der vegetativen Instabilität nach hypoxischer Hirnschädigung. Available at: [adnani.pdonline.de/files/akt\\_2010020617475551969Patomechanismus.pdf](http://adnani.pdonline.de/files/akt_2010020617475551969Patomechanismus.pdf) [Zugegriffen Februar 27, 2019]
46. Dressler D, Berweck S, Chatzikalfas A, Ebke M, Frank B, Hesse S, Huber M, Krauss JK, Mücke K-H, Nolte A, et al. (2015) Intrathecal Baclofen therapy in Germany: Proceedings of the IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders Consensus Meeting. *J Neural Transm (Vienna)* 122(11): 1573–1579
47. Dubowitz DJ, Bluml S, Arcinue E, Dietrich RB (1998) MR of hypoxic encephalopathy in children after near drowning: correlation with quantitative proton MR spectroscopy and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 19(9): 1617–1627
48. Eich C, Landsleitner B (2016) Die kardiopulmonale Reanimation von Kindern (Paediatric Life Support). *Pädiatrie up2date* 11(04): 367–381
49. Eich C, Russo SG, Heuer JF, Timmermann A, Gentkow U, Quintel M, Roessler M (2009) Characteristics of out-of-hospital paediatric emergencies attended by ambulance- and helicopter-based emergency physicians. *Resuscitation* 80(8): 888–892
50. Ertzgaard P, Campo C, Calabrese A (2017) Efficacy and safety of oral baclofen in the management of spasticity: A rationale for intrathecal baclofen. *Journal of Rehabilitation Medicine* 49(3): 193–203
51. Ertzgaard P, Campo C, Calabrese A (2017) Efficacy and safety of oral baclofen in the management of spasticity: A rationale for intrathecal baclofen. *Journal of Rehabilitation Medicine* 49(3): 193–203
52. Fehlings D, Brown L, Harvey A, Himmelmann K, Lin J-P, Macintosh A, Mink JW, Monbaliu E, Rice J, Silver J, et al. (2018) Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology* 60(4): 356–366

53. Fitzgerald J, Tsegaye M, Vloeberghs M (2004) Treatment of childhood spasticity of cerebral origin with intrathecal baclofen: a series of 52 cases. *British Journal of Neurosurgery* 18(3): 240–245
54. Fjelstad A-B, Hommelstad J, Sorteberg A (2009) Infections related to intrathecal baclofen therapy in children and adults: frequency and risk factors. *J Neurosurg Pediatr* 4(5): 487–493
55. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, Kelly JP, Rosenberg JH, Whyte J, Zafonte RD, et al. (2002) The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 58(3): 349–353
56. Gormley ME, Krach LE, Piccini L (2001) Spasticity management in the child with spastic quadriplegia. *Eur J Neurol* 8 Suppl 5: 127–135
57. Gracies JM, Nance P, Elovic E, McGuire J, Simpson DM (1997) Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part II: General and regional treatments. *Muscle Nerve Suppl* 6: S92-120
58. Hamann GF, Bender A, Voller B, Bühler R, Scheidt W von, Hansen HC (2012) Hypoxische Enzephalopathie (HE). *Akt Neurol* 39(6): 309–321
59. Hardcastle N, Benzon HA, Vavilala MS (2014) Update on the 2012 guidelines for the management of pediatric traumatic brain injury – information for the anesthesiologist. *Paediatr Anaesth* 24(7): 703–710
60. Hauer J (2012) Improving comfort in children with severe neurological impairment. *Progress in Palliative Care* 20(6): 349–356
61. Hauer J, Houtrow AJ, SECTION ON HOSPICE AND PALLIATIVE MEDICINE, COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES (2017) Pain Assessment and Treatment in Children With Significant Impairment of the Central Nervous System. *Pediatrics* 139(6) doi:10.1542/peds.2017-1002
62. Heetla HW, Staal MJ, Proost JH, van Laar T (2014) Clinical Relevance of Pharmacological and Physiological Data in Intrathecal Baclofen Therapy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 95(11): 2199–2206
63. Heindl UT, Laub MC (1996) Outcome of persistent vegetative state following hypoxic or traumatic brain injury in children and adolescents. *Neuropediatrics* 27(2): 94–100
64. Heinen F, Berweck S, Krägeloh-Mann I (2009) Bewegungsstörungen - Cerebralparese. In: Heinen F, Böhmer J, Hufschmidt A, Berweck S, Christen H-J, Fietzek U, Kieslich M, Krieg S, Mall V, Müller-Felber W (Hrsg), *Pädiatrische Neurologie - Diagnose und Therapie*. Kohlhammer Verlag, Stuttgart, 1. Auflage 2009 S. 339–351
65. Heinen F, Krieg S, Borggräfe I, Kieslich, Böhmer J, Ertl-Wagner B, Pecar A (Hrsg) (2012) *Neuropharmakotherapie und klinische Systematik: Content plus*, Kohlhammer, Stuttgart, 1. Aufl

66. Heinen F, Schröder S, Michaelis US, Stein S, Berweck S, Mall V (2014) GMFCS, Klassifikation und Therapiekurven für Kinder mit Cerebralparese Available at: [http://www.klinikum.uni-muenchen.de/mashup/blaetterkatalog\\_ispz\\_gmfcs/](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/mashup/blaetterkatalog_ispz_gmfcs/) [Zugegriffen April 28, 2019]
67. Hejtmanek MR, Harvey TD, Bernards CM (2011) Measured density and calculated baricity of custom-compounded drugs for chronic intrathecal infusion. *Reg Anesth Pain Med* 36(1): 7–11
68. Herdegen T (2010) Schizophrenie und wahnhaftige Erkrankungen, Pharmakotherapie. In: Herdegen T (Hrsg), *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie: 328 Tabellen*. Thieme, Stuttgart, 2., aktualisierte Aufl S. 371–380
69. Hinson HE, Puybasset L, Weiss N, Perlberg V, Benali H, Galanaud D, Lasarev M, Stevens RD (2015) Neuroanatomical basis of paroxysmal sympathetic hyperactivity: A diffusion tensor imaging analysis. *Brain Inj* 29(4): 455–461
70. Holtkamp M, Meierkord H (2011) Nonconvulsive status epilepticus: a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care setting. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 4(3): 169–181
71. Huang BY, Castillo M (2008) Hypoxic-ischemic brain injury: imaging findings from birth to adulthood. *Radiographics* 28(2): 417–439; quiz 617
72. Ishaque M, Manning JH, Woolsey MD, Franklin CG, Salinas FS, Fox PT (2017) White Matter Tract Pathology in Pediatric Anoxic Brain Injury from Drowning. *AJNR Am J Neuroradiol* 38(4): 814–819
73. Ishaque M, Manning JH, Woolsey MD, Franklin CG, Tullis EW, Fox PT (2016) Lenticulostriate arterial distribution pathology may underlie pediatric anoxic brain injury in drowning. *Neuroimage Clin* 11: 167–172
74. Johnston J, Reich S, Bailey A, Sluetz J (1988) Shiley INFUSAID Pump technology. *Ann N Y Acad Sci* 531: 57–65
75. Johnston MV, Ishida A, Ishida WN, Matsushita HB, Nishimura A, Tsuji M (2009) Plasticity and injury in the developing brain. *Brain Dev* 31(1): 1–10
76. Kachewar SG, Kulkarni DS (2013) Distant Perijoint Calcifications: Sequel of Non Traumatic Brain Injury-A Review and Case Report. *J Clin Diagn Res* 7(11): 2606–2609
77. Kawecki Z, Kwiatkowski S, Grzegorzewski P, Szlachta Jezioro I (2007) [Sudden improvement of all neurological functions after general anesthesia and two-day intrathecal infusion of baclofen in a child with primary brain-stem injury]. *Prz Lek* 64 Suppl 2: 13–14
78. Kirk KA, Shoykhet M, Jeong JH, Tyler-Kabara EC, Henderson MJ, Bell MJ, Fink EL (2012) Dysautonomia after pediatric brain injury. *Dev Med Child Neurol* 54(8): 759–764
79. Kluger G, Kochs A, Holthausen H (2000) Heterotopic ossification in childhood and adolescence. *J Child Neurol* 15(6): 406–413

80. Kluger G, Lütjen S, Granel M, Holthausen H (2003) Die intrathekale Baclofentherapie (ITB) bei Kindern mit Spastik und/oder Dystonie: 15 Jahre Erfahrung bei 68 Patienten. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 2003 (1): 18–24
81. Kluger G, Romein E, Hessenauer M, Pringsheim M, Berweck S (2018) Pediatric Klüver-Bucy Syndrome: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Neuropediatrics* 49(5): 353–354
82. Kluger GJ, Kirsch A, Hessenauer M, Aust H, Berweck S, Sperl W, Betzler C, Stülpnagel-Steinbeis C von, Staudt M (2019) Unresponsive Wakefulness Syndrome in Children after Near-Drowning: Long-Term Outcome and Impact on the Families. *Neuropediatrics* 50(2): 71–79
83. Knutsson E, Lindblom U, Mårtensson A (1974) Plasma and cerebrospinal fluid levels of baclofen (Lioresal) at optimal therapeutic responses in spastic paresis. *J Neurol Sci* 23(3): 473–484
84. Kofler M, Kronenberg MF, Rifici C, Saltuari L, Bauer G (1994) Epileptic seizures associated with intrathecal baclofen application. *Neurology* 44(1): 25–27
85. Krach LE, Kriel RL, Morris WF, Warhol BL, Luxenberg MG (1997) Central Autonomic Dysfunction Following Acquired Brain Injury in Children. *Journal of Neurologic Rehabilitation* 11(1): 41–45
86. Kroin JS, Ali A, York M, Penn RD (1993) The distribution of medication along the spinal canal after chronic intrathecal administration. *Neurosurgery* 33(2): 226–230; discussion 230
87. Kulka A, Schlack H (2006) Pflege- und Betreuungsaufwand für schwerst mehrfachbehinderte Kinder und Jugendliche. *Das Gesundheitswesen* 68(10): 618–625
88. Kurz JE, Smith CM, Wainwright MS (2017) Thermoregulate, autoregulate and ventilate: brain-directed critical care for pediatric cardiac arrest. *Current Opinion in Pediatrics* 29(3): 259–265
89. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J (2010) Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51(6): 1069–1077
90. Lam SK, Mayer RR, Vedantam A, A Staggers K, Harris DA, Pan I (2018) Readmission and complications within 30 days after intrathecal baclofen pump placement. *Developmental Medicine & Child Neurology* 60(10): 1038–1044
91. Laureys S (2005) The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)* 9(12): 556–559
92. Leong B (2002) The vegetative and minimally conscious states in children: spasticity, muscle contracture and issues for physiotherapy treatment. *Brain Inj* 16(3): 217–230

93. Liew PY, Stewart K, Khan D, Arnup SJ, Scheinberg A (2018) Intrathecal baclofen therapy in children: an analysis of individualized goals. *Developmental Medicine & Child Neurology* 60(4): 367–373
94. Liow NY-K, Gimeno H, Lumsden DE, Marianczak J, Kaminska M, Tomlin S, Lin J-PS-M (2016) Gabapentin can significantly improve dystonia severity and quality of life in children. *Eur J Paediatr Neurol* 20(1): 100–107
95. Lipp B (1996) Frührehabilitation aus medizinischer Sicht: Hauptstörungen, Komplikationen und therapeutische Möglichkeiten. In: Lipp B, Schlaegel W (Hrsg), *Wege von Anfang an: Frührehabilitation schwerst hirngeschädigter Patienten*. Neckar-Verlag, Villingen-Schwenningen S. 40–67
96. Lumsden DE, Gimeno H, Elze M, Tustin K, Kaminska M, Lin J-P (2016) Progression to musculoskeletal deformity in childhood dystonia. *European Journal of Paediatric Neurology* 20(3): 339–345
97. Lütjen S, Kluger G (2004) Spastik/ Dystonie infolge zerebraler Hypoxie bei Kindern und Erwachsenen. In: Ochs G, Gläser E (Hrsg), *Die Behandlung der schweren Spastizität: Baclofen intrathecal - Botulinumtoxin ; Leitfaden für die praktische Anwendung ; 43 Tabellen*. Thieme, Stuttgart, 2., vollst. überarb. Aufl S. 76–79
98. Lv L-Q, Hou L-J, Yu M-K, Qi X-Q, Chen H-R, Chen J-X, Hu G-H, Luo C, Lu Y-C (2010) Prognostic influence and magnetic resonance imaging findings in paroxysmal sympathetic hyperactivity after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 27(11): 1945–1950
99. Margetis K, Korfiatis SI, Gatzonis S, Boutos N, Stranjalis G, Boviatsis E, Sakas DE (2014) Intrathecal Baclofen Associated With Improvement of Consciousness Disorders in Spasticity Patients. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 17(7): 699–704
100. McKenna KE, Schramm LP (1984) Baclofen inhibits sympathetic preganglionic neurons in an isolated spinal cord preparation. *Neurosci Lett* 47(1): 85–88
101. Medtronic Fragen und Antworten zur ITB-Therapie | Medtronic Available at: <https://www.medtronic.com/de-de/patienten/produkte-therapien/medikamentenpumpe-schwere-spastik/fragen-antworten.html> [Zugegriffen April 14, 2019]
102. Medtronic GmbH Technical Manual SynchroMed II Available at: <https://www.medtronic.com/de-de/fachkreise/produkte/neurologie-schmerztherapie/medikamentenpumpen-bei-chronischen-schmerzen-und-schwerer-spasti/-synchromed-ii-.html> [Zugegriffen April 21, 2019]
103. Medtronic Inc. (2005) Technical Manual Synchromed EL Available at: <https://www.manualslib.com/download/1208419/Medtronic-8626.html> [Zugegriffen Mai 26, 2019]
104. Mehrholz J, Wagner K, Meissner D, Grundmann K, Zange C, Koch R, Pohl M (2005) Reliability of the Modified Tardieu Scale and the Modified Ashworth Scale in adult patients with severe brain injury: a comparison study. *Clin Rehabil* 19(7): 751–759

105. Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK (2017) Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol* 16(9): 721–729
106. Momjian-Mayor I, Baron J-C (2005) The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke* 36(3): 567–577
107. Moruzzi G, Magoun HW (1949) Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1(4): 455–473
108. Motta F, Antonello CE (2014) Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy: 14-year experience. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 13(3): 301–306
109. Murphy NA, Irwin MCN, Hoff C (2002) Intrathecal baclofen therapy in children with cerebral palsy: efficacy and complications. *Arch Phys Med Rehabil* 83(12): 1721–1725
110. Nacimiento W (1997) Das apallische Syndrom: Diagnose, Prognose und ethische Probleme. *Dtsch Arztebl* 1997; 94(11): A-661-666
111. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RSB, Geocadin RG, Jauch EC, et al. (2008) Post-Cardiac Arrest Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Prognostication A Consensus Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 118(23): 2452–2483
112. Nickel BL, Hoyt CS (1982) The hypoxic retinopathy syndrome. *Am J Ophthalmol* 93(5): 589–593
113. Nicolai T (2001) Airwaymanagement bei Kindern in Notfallsituationen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 149(5): 466–469
114. Nockels R, Young W (1992) Pharmacologic strategies in the treatment of experimental spinal cord injury. *J Neurotrauma* 9 Suppl 1: S211-217
115. Novartis Deutschland Fachinformation Lioresal intrathekal 0,05 mg / 1 ml Injektionslösung Available at: <https://www.novartis.de/product-list-patient> [Zugegriffen April 29, 2019]
116. Ochs G (2004) Pharmakologie von Baclofen / Applikationssysteme. In: Ochs, Günter (Hrsg), *Die Behandlung der schweren Spastizität*. Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage 2004 S. 22–54

117. Ochs G, Struppler A, Meyerson BA, Linderoth B, Gybels J, Gardner BP, Teddy P, Jamous A, Weinmann P (1989) Intrathecal baclofen for long-term treatment of spasticity: a multi-centre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52(8): 933–939
118. Ong MEH, Stiell I, Osmond MH, Nesbitt L, Gerein R, Campbell S, McLellan B, OPALS Study Group (2006) Etiology of pediatric out-of-hospital cardiac arrest by coroner's diagnosis. *Resuscitation* 68(3): 335–342
119. Oyama H, Kito A, Maki H, Hattori K, Tanahashi K (2010) Consciousness recovery induced by intrathecal baclofen administration after subarachnoid hemorrhage - two case reports-. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 50(5): 386–390
120. Palisano RJ, Hanna SE, Rosenbaum PL, Russell DJ, Walter SD, Wood EP, Raina PS, Galuppi BE (2000) Validation of a model of gross motor function for children with cerebral palsy. *Phys Ther* 80(10): 974–985
121. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH (2008) Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Dev Med Child Neurol* 50(10): 744–750
122. Pan I-W, Kuo GM, Luerssen TG, Lam SK (2015) Impact of antibiotic prophylaxis for intrathecal baclofen pump surgery in pediatric patients. *Neurosurg Focus* 39(6): E10
123. Parker RI, Mahan RA, Giugliano D, Parker MM (1997) Efficacy and safety of intravenous midazolam and ketamine as sedation for therapeutic and diagnostic procedures in children. *Pediatrics* 99(3): 427–431
124. Penn RD (1988) Intrathecal baclofen for severe spasticity. *Ann N Y Acad Sci* 531: 157–166
125. Penn RD, Kroin JS (1987) Long-term intrathecal baclofen infusion for treatment of spasticity. *J Neurosurg* 66(2): 181–185
126. Pistoia F, Sacco S, Sarà M, Franceschini M, Carolei A (2015) Intrathecal Baclofen: Effects on Spasticity, Pain, and Consciousness in Disorders of Consciousness and Locked-in Syndrome. *Current Pain and Headache Reports* 19(1) doi:10.1007/s11916-014-0466-8
127. Posteraro F, Calandriello B, Galli R, Logi F, Iardella L, Bordi L (2013) Timing of intrathecal baclofen therapy in persons with acquired brain injury: influence on outcome. *Brain Inj* 27(13–14): 1671–1675
128. Pozzi M, Conti V, Locatelli F, Galbiati S, Radice S, Clementi E, Strazzer S (2017) Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Pediatric Rehabilitation: Pathological Features and Scheduled Pharmacological Therapies. *J Head Trauma Rehabil* 32(2): 117–124
129. Proy-Vega B, Aguirre C, Groot P de, Pozo JS-G del, Jordán J (2014) On the clinical evidence leading to tetrazepam withdrawal. *Expert Opinion on Drug Safety* 13(6): 705–712

130. Pucks-Faes E, Hitzenberger G, Matzak H, Verrienti G, Schauer R, Saltuari L (2018) Intrathecal baclofen in paroxysmal sympathetic hyperactivity: Impact on oral treatment. *Brain and Behavior* 8(11): e01124
131. Rabinstein AA (2007) Paroxysmal sympathetic hyperactivity in the neurological intensive care unit. *Neurol Res* 29(7): 680–682
132. Raithel DS, Ohler KH, Porto I, Bicknese AR, Kraus DM (2015) Morphine: An Effective Abortive Therapy for Pediatric Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Hypoxic Brain Injury. *20(4): 6*
133. Romein E, Hessenauer M, Kluger G (2011) Remi-Pro. Eine standardisierte und valide Methode zur Dokumentation des Remissionsverlaufs in der Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen im Wachkoma. In: Jox RJ, Kühlmeyer K, Borasio GD (Hrsg), *Leben im Koma: interdisziplinäre Perspektiven auf das Problem des Wachkomas*. Kohlhammer, Stuttgart, 1. Auflage 2011 S. 75–98
134. Ruggiero C, Meccariello G, Spennato P, Mirone G, Graziano S, Gilone M, Cinalli G (2019) Early intraventricular baclofen therapy (IVB) for children with dystonic and dysautonomic storm. *Child's Nervous System* 35(1): 15–18
135. Rushton PRP, Nasto LA, Aujla RK, Ammar A, Grevitt MP, Vloeberghs MH (2017) Intrathecal baclofen pumps do not accelerate progression of scoliosis in quadriplegic spastic cerebral palsy. *European Spine Journal* 26(6): 1652–1657
136. Sallerin-Caute B, Lazorthes Y, Monsarrat B, Cros J, Bastide R (1991) CSF baclofen levels after intrathecal administration in severe spasticity. *Eur J Clin Pharmacol* 40(4): 363–365
137. Sanger TD, Delgado MR, Gaebler-Spira D, Hallett M, Mink JW, Task Force on Childhood Motor Disorders (2003) Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. *Pediatrics* 111(1): e89-97
138. Sarà M, Pistoia F, Mura E, Onorati P, Govoni S (2009) Intrathecal Baclofen in Patients With Persistent Vegetative State: 2 Hypotheses. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 90(7): 1245–1249
139. Sarà M, Sacco S, Cipolla F, Onorati P, Scoppetta C, Albertini G, Carolei A (2007) An unexpected recovery from permanent vegetative state. *Brain Inj* 21(1): 101–103
140. Schallert T, Hernandez TD, Barth TM (1986) Recovery of function after brain damage: severe and chronic disruption by diazepam. *Brain Res* 379(1): 104–111
141. Schoenle PW, Schwall D (1995) Die KRS - eine Skala zum Monitoring der protrahierten Komaremission in der Frührehabilitation. *Neurologie & Rehabilitation* 1995 (2): 87–96
142. Semple BD, Blomgren K, Gimlin K, Ferriero DM, Noble-Haeusslein LJ (2013) Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Progress in Neurobiology* 106–107: 1–16

143. Simiand J, Keane PE, Biziere K, Soubrie P (1989) Comparative study in mice of tetrazepam and other centrally active skeletal muscle relaxants. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 297: 272–285
144. Sintetica GmbH Baclofen Meduna®. Sintetica Available at: <https://sintetica.de/baclofen-meduna/> [Zugegriffen April 30, 2019]
145. Sirbaugh PE, Pepe PE, Shook JE, Kimball KT, Goldman MJ, Ward MA, Mann DM (1999) A prospective, population-based study of the demographics, epidemiology, management, and outcome of out-of-hospital pediatric cardiopulmonary arrest. *Ann Emerg Med* 33(2): 174–184
146. Sivakumar G, Yap Y, Tsegaye M, Vloeberghs M (2010) Intrathecal baclofen therapy for spasticity of cerebral origin—does the position of the intrathecal catheter matter? *Childs Nerv Syst* 26(8): 1097–1102
147. Staudt M Frührehabilitation von Kindern mit erworbenen neurologischen Erkrankungen Available at: <http://docplayer.org/40103851-Fruehrehabilitation-von-kindern-mit-erworbenen-neurologischen-erkrankungen.html> [Zugegriffen März 11, 2019]
148. Stepan C, Haidinger G, Binder H (2004) Die Problematik der klinischen Verlaufsbeurteilung von Patienten mit Apallischem Syndrom (AS) anhand von Rehabilitationsskalen - ein Überblick. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* (2004; 5 (3)): 14–22
149. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J (2001) Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 32(1): 128–132
150. Taira T (2009) Intrathecal administration of GABA agonists in the vegetative state. *Prog Brain Res* 177: 317–328
151. the European Task Force on Disorders of Consciousness, Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, Lavrijsen J, León-Carrión J, Sannita WG, Sazbon L, Schmutzhard E, von Wild KR, et al. (2010) Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Medicine* 8(1) doi:10.1186/1741-7015-8-68
152. Tricumed GmbH (Publikation N9506) Technisches Datenblatt implantierbare Infusionspumpe IP20.1, zur Verfügung gestellt am 13.05.2019
153. Tricumed GmbH Technisches Datenblatt Archimedes Infusionspumpe, zur Verfügung gestellt am 13.05.2019
154. Turner MS (2003) Early use of intrathecal baclofen in brain injury in pediatric patients. *Acta Neurochir Suppl* 87: 81–83
155. Vadivelu S, Stratton A, Pierce W (2015) Pediatric Tone Management. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 26(1): 69–78
156. Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ-F, Bruno M-A, Boveroux P, Schnakers C, Soddu A, Perlberg V, Ledoux D, Brichant J-F, et al. (2010) Default

- network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 133(1): 161–171
157. Vanini G, Baghdoyan HA (2013) Extrasynaptic GABAA receptors in rat pontine reticular formation increase wakefulness. *Sleep* 36(3): 337–343
  158. Vanini G, Watson CJ, Lydic R, Baghdoyan HA (2008) Gamma-aminobutyric acid-mediated neurotransmission in the pontine reticular formation modulates hypnosis, immobility, and breathing during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 109(6): 978–988
  159. Voss (1993) Standards der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation. In: v. Wild K, Janzik HH (Hrsg), *Spektrum der Neurorehabilitation: Frührehabilitation, Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen*. Zuckerschwerdt S. 112–120
  160. Voss W, Gad D, Mücke K-H, Christen H-J (2009) Intrathekale Baclofentherapie: Palliativmaßnahme bei spastischen und dystonen Bewegungsstörungen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 157(11): 1128–1136
  161. Wagstaff AJ, Bryson HM (1997) Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. *Drugs* 53(3): 435–452
  162. Walter M, Altermatt S, Furrer C, Meyer-Heim A (2015) Intrathecal baclofen therapy in children with acquired brain injuries after drowning: A case series. *Brain Injury* 29(1): 98–103
  163. 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. *Journal of Paediatrics and Child Health* 45(12): 720–726
  164. Wedel-Parlow F von, Gehring K, Kutzner M (2010) Medizinische Probleme in der Frührehabilitation. In: Frommelt P, Lösslein H (Hrsg), *Neurorehabilitation: ein Praxisbuch für interdisziplinäre Teams*. Springer, Berlin, 3. Auflage S. 510–515
  165. Winter G, Beni-Adani L, Ben-Pazi H (2018) Intrathecal Baclofen Therapy—Practical Approach: Clinical Benefits and Complication Management. *Journal of Child Neurology* 33(11): 734–741
  166. Wong SS, Wilens TE (2017) Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatrics* 140(5) doi:10.1542/peds.2017-1818
  167. Wong VC (1991) Cortical blindness in children: a study of etiology and prognosis. *Pediatr Neurol* 7(3): 178–185
  168. World Health Organisation (2007) International classification of functioning, disability and health: children and youth version: ICF-CY, World Health Organization Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43737> [Zugegriffen April 4, 2019]

169. Young KD, Gausche-Hill M, McClung CD, Lewis RJ (2004) A prospective, population-based study of the epidemiology and outcome of out-of-hospital pediatric cardiopulmonary arrest. *Pediatrics* 114(1): 157–164
170. Zhao M, Zhu P, Fujino M, Zhuang J, Guo H, Sheikh I, Zhao L, Li X-K (2016) Oxidative Stress in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci* 17(12) doi:10.3390/ijms17122078
171. Zieglgänsberger W, Howe JR, Sutor B (1988) The Neuropharmacology of Baclofen. In: Müller H, Zierski J, Penn RD (Hrsg), *Local-Spinal Therapy of Spasticity*. Springer Berlin Heidelberg S. 37–49
172. Zsoter A, Berweck S, Kluger G, Staudt M (2011) Neurologische Frührehabilitation bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 159(7): 634–641

## 7. Anhang

### **1. Erweckbarkeit/ Aufmerksamkeit**

- 5 Pt. - Der Patient kann seine Aufmerksamkeit über mindestens 1 min. auf einen interessanten Reiz richten (wahrnehmbar über Sehen, Hören oder Berühren; geeigneter Reiz: Personen, Gegenstände, Geräusche, Musik, Stimme etc.), ohne durch Störreize abgelenkt zu werden.
- 4 Pt. - Verharren an einem Reiz für einen erkennbaren Moment (Fixieren mit den Augen, Ergreifen und Ertasten oder "Ohrenspitzen"), wird aber leicht abgelenkt oder "schaltet ab".
- 3 Pt. - Hinwendung zur Reizquelle durch Augen-, Kopf- oder Körperdrehbewegung, der Patient verfolgt bewegte Objekte. Auch vegetative Reaktionen sollten beachtet werden, wenn der Patient nur vegetativ reagieren kann.
- 2 Pt. - Spontanes Öffnen der Augen ohne äußeren Reiz, z.B. im Rahmen eines Schlaf-Wach-Rhythmus'.

### **2. Motorische Antwort**

- 6 Pt. - Spontanes Greifen vorgehaltener Alltagsgegenstände (bei vorhandener Sehfunktion, sonst auf den Handrücken legen) ODER: kann solche Gesten mit Aufforderungscharakter wegen vorhandener Lähmung bzw. Kontraktur nur verspätet und inkonstant, aber adäquat befolgen

*Anmerkung zu den folgenden Punkten (Anwendung von Schmerzreizen):*

Die Schmerzreize müssen an den verschiedenen Extremitäten und am Körperstamm gesetzt werden, da regionale Wahrnehmungsstörungen bestehen können; Schmerzreiz z. B. durch kräftiges Drehen einer Hautfalte, Drücken eines Nagelfalzes oder Kneifen der Nase.

- 5 Pt. - Patient wehrt Schmerzreize gezielt und adäquat mit Wegdrängen, Wegwischen etc. ab
- 4 Pt. - Der Patient sollte aufgesetzt werden; durch leichte Schwerpunktverlagerung Prüfung der Gleichgewichts- und/ oder Haltereaktionen (Ausgleichsbewegungen von Rumpf oder Extremitäten)
- 3 Pt. - Ungezieltes Wegziehen auf Schmerzreiz oder nur vegetative Reaktionen (Tachykardie, Tachypnoe, Unruhe) oder Zunahme des spastischen Musters
- 2 Pt. - Starke, kaum auflösbare Beugung besonders an den Armen/ Ellbogengelenken. Beine können gestreckt sein.
- 1 Pt. - Typische "Dezerebrationsstarre" mit spastischer Streckung aller Extremitäten; oft Opisthotonus

### **3. Antwort auf akustische Reize:** (Prüfung außerhalb des Gesichtsfelds des Patienten!)

- 3 Pt. - Kann Stimmen/ Musik erkennen, d.h. entweder benennen od. differenziert darauf reagieren (bei bestimmten Musikstücken oder Personen z. B. freudige oder abwehrende Reaktion)
- 2 Pt. - Nur Augenöffnen/ Fixieren oder Hinwendungsreaktion mit dem Kopf, evtl. begleitet von emotionalen Äußerungen wie Lächeln, Weinen etc.
- 1 Pt. - Puls- oder Blutdruckanstieg, Schwitzen und Unruhe, übermäßiges Zusammenzucken am Körper, leichtes Auslösen von Augenblinzeln

*Anmerkung:* Es bietet sich ein Knackfroschgeräusch direkt vor dem jeweiligen Ohr (bei beidseitiger Prüfung) als stärkster nicht verletzender Reiz zu Punkt 1 und 2 an; bei Reaktion des Pat. kann orientierend von Hörvermögen ausgegangen und die Reize vielfältiger gestaltet werden.

### **4. Antwort auf visuellen Reiz** (muss ohne sprachlichen Kommentar dargeboten werden)

- 4 Pt. - Erkennen von Abbildungen, Gegenständen, Portraits bekannter Personen
- 3 Pt. - Verfolgt Bilder etc. ohne Hinweis auf Erkennen bzw. fragliches, inkonstantes Erkennen (emotionale oder vegetative Reaktionen, wie z.B. Lächeln, Zunahme von Atem-/ Herzfrequenz).
- 2 Pt. - Fixiert ohne mit dem Blick bewegten Objekten und Personen nachzufolgen bzw. bei Verlassen des Gesichtsfelds sich um eine Hinwendung zu bemühen.

### **5. Antwort auf Berührungsreize**

- 3 Pt. - Kann Gegenstände, Hände anderer Personen, etc. betasten und erkennen; wenn die Sehfunktion ausgefallen ist sollten die Dinge auf die Haut oder in die Hände gelegt werden; adäquate Reaktion auf Reize im Mund-/ Gesichtsbereich (essbar/nicht-essbar; Kuss etc.)
- 2 Pt. - tastet, fühlt und greift gezielt, aber ohne adäquate Reaktion
- 1 Pt. - unspezifische Reaktion auf Streicheln/ Berührung (vegetative Zeichen: Unruhe, Puls)

### **6. Sprechmotorische Antwort**

- 3 Pt. - Pat. ist in der Lage, ein verständliches Wort/ Namen auszudrücken, wenn auch nicht sinn- oder situationsbezogen.
- 2 Pt. - Pat. äußert sich unverständlich/ verwaschen, auch Silbenwiederholungen o.ä. ("au" ... )

**Gesamtsumme:** Liegen bei den einzelnen Sinnesorganen bzw. bei der Motorik komplette Ausfälle vor ("blind", "taub", "-plegisch"), so sind von der maximalen Punktzahl (24) die Punkte der jeweiligen Kategorie abzuziehen.

Anhang: Beurteilungsmaßstab für Koma-Remissions-Skala (141, 159).

## 8. Erklärungen zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde an der Abteilung für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie in der Schön Klinik Vogtareuth erstellt. Die Konzeption erfolgte in Zusammenarbeit mit meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Martin Staudt, Chefarzt der Abteilung und Professor für Neuroplastizität des kindlichen Gehirns an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung Kinderheilkunde III. Herr Prof. Dr. med. M. Staudt hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

Das Zusammentragen und die Auswertung der Patientendaten, die Erstellung der Tabellen und aller außer der mit einer Quellenangabe gekennzeichneten Abbildungen erfolgte, nach Absprache mit meinem Doktorvater, ausschließlich durch mich. Die statistische Auswertung in Teil 3.2. erfolgte unter Mithilfe von Frau Prof. Dr. Dipl. Psych. Karen Lidzba (Abteilung III, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen).

Interessenskonflikt: Von 2005 bis 2009 sowie im Jahr 2018 habe ich an ITB-Anwendertreffen teilgenommen, die durch die Firma Medtronic GmbH organisiert und finanziert wurden, zweimalig mit Übernahme der Übernachtungskosten. Die Firma Medtronic GmbH unterstützte meine Teilnahme an der Jahrestagung der Dt. Gesellschaft für Neurorehabilitation / Dt. Gesellschaft für Neurotraumatologie und Klinische Neurorehabilitation vom 3.-5.12.2009 durch Übernahme der Fahrt- und Übernachtungskosten. Die Firma Medtronic GmbH stellte zwei Abbildungen für die vorliegende Arbeit zur Verfügung. Die Firma Tricumed GmbH stellte eine Abbildung zur Verfügung sowie zwei anderweitig nicht mehr verfügbare technische Datenblätter. Durch beide Firmen kam es weder zu einer darüber hinausgehenden Mithilfe noch zu einer Beeinflussung der vorliegenden Arbeit.

Hiermit versichere ich, die vorliegende Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt zu haben. Außer den angegebenen Quellen habe ich keine weiteren Hilfsmittel verwendet.

Vogtareuth, den 09.06.2019

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Martin Staudt, für die hochengagierte Betreuung meiner Doktorarbeit, seine Geduld und den genau richtigen Ratschlag, immer wenn ich ihn dringend brauchte. Danke für Ihre unermüdliche Anleitung zum wissenschaftlichen Denken und für alles, was ich von Ihnen über unser spannendes Fachgebiet lernen konnte, auch über diese Dissertation hinaus!

Ich danke Frau Prof. Dr. Dipl. Psych. Karen Lidzba für ihre rasche und unkomplizierte Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten im Abschnitt über die Komplikationen der ITB.

Ein großer Dank geht an Frau Dr. med. Sonnhild Lütjen, die mein Interesse für die intrathekale Baclofentherapie weckte und die erste Idee für die vorliegende Doktorarbeit hatte. Meinen Kollegen danke ich für Ihre Rücksichtnahme, ihre Ermunterungen und Ratschläge.

Den Eltern der abgebildeten Patienten danke ich herzlich für die Überlassung der Fotos für die Verwendung in dieser Arbeit.

Mein besonders warmer Dank gehört meinem Ehemann, der mich für die Fertigstellung dieser Arbeit von allen Alltagsangelegenheiten entlastete, unsere Kinder betreute und bei technischen Problemen mit den Computerprogrammen half. Danke auch meinem Sohn und meiner Tochter für ihre Geduld.

Ich bedanke mich bei meinen Eltern für die Vermittlung einer achtsamen Neugier für die Welt und für die Eröffnung aller Möglichkeiten, und bei meiner Schwester, die jetzt für sie da ist.