

**Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen  
eingereicht von Prof. Dr. B.Wilken**

Botulinumtoxintherapie bei kindlicher Zerebralparese-  
Wirksamkeit und Elternbewertung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Regina Eichler, geb. Richwien

aus

Hannover

Göttingen 2015

Die vorliegende Dissertation wurde in Kassel im Zeitraum von Mai 2010 bis August 2014 unter der Betreuung von Prof. Dr. B. Wilken angefertigt.

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. B. Wilken

II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. R. Laskawi

III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. M. Schön

Tag der mündlichen Prüfung: 06.04.2016

# I INHALTSVERZEICHNIS

I	INHALTSVERZEICHNIS .....	I
II	Abkürzungen, Abbildungen und Tabellen .....	IV
II.1	Liste der verwendeten Abkürzungen.....	IV
II.2	Abbildungsverzeichnis .....	VI
II.3	Tabellenverzeichnis.....	VII
1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Infantile Zerebralparese .....	1
1.1.1	Definition.....	1
1.1.2	Ätiologie, Pathogenese und Läsionsmuster.....	2
1.1.3	Klassifikation .....	4
1.1.4	Komorbiditäten .....	5
1.1.5	Therapieverfahren .....	6
1.2	Botulinumtoxin.....	7
1.2.1	Medizinische Geschichte des Botulinumtoxins.....	7
1.2.2	Struktur und Wirkweise des Botulinumtoxins.....	8
1.2.3	Nebenwirkungen und Therapiesicherheit.....	10
1.2.4	Anwendung und Dosierung .....	11
1.2.5	Indikationen .....	12
1.3	Botulinumtoxintherapie bei Kindern mit .....	13
	spastischen Bewegungsstörungen – Therapieaufbau, Therapiekonzepte, Stand der Forschung.....	13
1.3.1	Integrierte Therapie.....	13
1.3.2	Therapieziele.....	14
1.3.3	Multileveltherapie .....	14
1.3.4	Antikörper.....	15
1.3.5	Dosierung .....	16
1.3.6	Therapiedurchführung .....	16
1.3.7	Therapieevaluation.....	17
1.3.8	Erreichen der Therapieziele.....	18
1.3.9	Alter bei Beginn der Therapie .....	18
1.4	Habituellder Spitzfuß.....	19
1.5	Fragestellung in der vorliegenden Arbeit.....	21
2	MATERIAL UND METHODEN .....	22
2.1	Patientenkollektiv .....	22
2.2	Behandlung.....	24
2.3	Definitionen des Behandlungserfolges .....	25
2.4	Instrumente zur Bewertung des Behandlungserfolges.....	26
2.4.1	Gelenkwinkel im oberen Sprunggelenk .....	26
2.4.2	Klinische Tests.....	26
2.4.3	Fragebögen .....	27
2.4.4	Gross Motor Function Classification Scale (GMFCS) .....	28
2.4.5	Modifikation des Canadian Occupational Performance Measure (COPM).....	29
2.5	Habituellder Spitzfuß.....	31
2.6	Datenverarbeitung und statistische Analyse .....	31
3	ERGEBNISSE.....	32
3.1	Patientenkollektiv und Therapieerfolg.....	32

3.2 Bewertungen der Eltern und Physiotherapeuten .....	33
3.2.1 Gesamtkollektiv .....	33
3.2.1.1 Bewertung von Eltern.....	33
3.2.1.2 Bewertung von Physiotherapeuten.....	34
3.2.1.3 Direkter Vergleich der Bewertung von Eltern und Physiotherapeuten .....	35
3.2.2 Multileveltherapie .....	37
3.2.2.1 Bewertung von Eltern.....	37
3.2.2.2 Bewertung von Physiotherapeuten.....	38
3.2.2.3 Direkter Vergleich der Bewertung von Eltern und Physiotherapeuten .....	39
3.2.2.4 Gross Motor Function Classification Scale (GMFCS).....	41
3.2.3 Spitzfuß .....	41
3.2.3.1 Bewertung von Eltern.....	41
3.2.3.2 Bewertung von Physiotherapeuten.....	42
3.2.3.3 Direkter Vergleich der Bewertung von Eltern und Physiotherapeuten .....	43
3.2.3.4 Winkelmessung des oberen Sprunggelenks.....	45
3.2.3.5 Direkter Vergleich von Winkelmessung und Elternbewertung .....	46
3.2.4 Behandlung der oberen Extremität .....	47
3.2.4.1 Bewertung von Eltern.....	47
3.2.4.2 Bewertung von Physiotherapeuten.....	47
3.2.4.3 Direkter Vergleich der Bewertung von Eltern und Physiotherapeuten .....	48
3.2.5 Adduktoren .....	49
3.2.5.1 Bewertung von Eltern.....	49
3.2.5.2 Bewertung von Physiotherapeuten.....	49
3.2.5.3 Direkter Vergleich der Bewertung von Eltern und Physiotherapeuten .....	49
3.2.6 Hüftbeuger .....	49
3.2.6.1 Bewertung von Eltern.....	49
3.2.6.2 Bewertung von Physiotherapeuten.....	49
3.2.6.3 Direkter Vergleich der Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten .....	50
3.2.7 Kniebeugemuskulatur.....	50
3.2.7.1 Bewertung von Eltern.....	50
3.2.7.2 Bewertung von Physiotherapeuten.....	50
3.2.7.3 Direkter Vergleich der Bewertung von Eltern und Physiotherapeuten .....	50
3.3 Vergleich des Therapieerfolgs zwischen lokaler Therapie und Multileveltherapie .....	51
3.4 Vergleich der Altersgruppen .....	52
3.4.1 Gesamtkollektiv .....	52
3.4.2 Multileveltherapie .....	53
3.4.3 Spitzfuß .....	53
3.5 Habitueeller Spitzfuß.....	54
3.6 Prospektive Interviews mit den Eltern zur möglichen Verbesserung der Alltagstätigkeiten von Kindern, angelehnt an das COPM-Messinstrument .....	55
4. DISKUSSION .....	57
4.1 Effekte der Multileveltherapie versus eine Lokalthherapie (ohne den gelenkübergreifenden Aspekt) .....	57
4.1.1 Therapieerfolg.....	57
4.1.2 Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten.....	58
4.1.3 Gross Motor Function Classification Scale (GMFCS) im Kollektiv der Multileveltherapie .....	59
4.1.4 Vergleich von Multileveltherapie und lokaler Therapie ohne funktionelle Ansatz.....	59
4.2 Einfluss des Alters auf den Therapieerfolg .....	61
4.3 Die Botulinumtoxinwirkung bei nicht hirnorganisch bedingter Tonuserhöhung ohne Pyramidenbahnläsion am Beispiel des habituellen Spitzfußes .....	62

4.4 Prospektive Untersuchung der Erwartungen und Zufriedenheit der Eltern mit einem strukturierten Interview.....	62
4.5 Interdisziplinarität.....	64
4.6 Botulinumtoxin – Stärken und Schwächen.....	65
4.7 Alternativen zu gezielten Botulinumtoxininjektionen.....	68
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	72
6 ANHANG.....	73
6.1 Aufklärung und Einverständniserklärung.....	73
6.2 Auswertungsbogen.....	74
6.3 Injektionsprotokoll.....	77
6.4 Fragebogen Physiotherapeuten.....	78
6.5 Fragebogen Eltern.....	79
6.6 Botulinumtoxin- Chronik.....	80
6.7 Canadian Occupational Performance Measure.....	81
6.8 Elternbefragung in Anlehnung an das COPM.....	85
7 LITERATUR.....	89

## II Abkürzungen, Abbildungen und Tabellen

### II.1 Liste der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
COPM	Canadian Occupational Performance Measure
C-terminal	Carboxy-terminal
CP	Zerebralparese
d	Tag
EMG	Elektromyogramm
et al.	et alii; und andere
FG	Frühgeburtlichkeit
g	Gramm
GABA	Gamma-Amino-Buttersäuren
GNP	Gesellschaft für Neuropädiatrie
GMFCS	Gross Motor Function ClassificationSystem
GMFM	Gross Motor Function Measure
HIE	hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
ICF	International Classification of Function
ICP	infantile Zerebralparese
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
KG	Krankengymnasten
M.	Musculus
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
ng	Nanogramm
N-terminal	Amino-terminal
pos	positiv
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
s.	siehe
SCPE	Surveillance of Cerebral Palsy in Europe
SNAP-25	<i>synaptosomal associated protein of 25 kiloDalton</i>
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten

Tab.	Tabelle
TENS	<i>transcutaneous electrical nerve stimulation</i>
TES	<i>threshold electrical stimulation</i>
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

## II.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Fotografie der an Zerebralparese erkrankten Tochter Sir William Littels.....	1
Abb. 2: Prävalenz der Zerebralparese in Abhängigkeit von Geburtsjahr und Geburtsalter.....	3
Abb. 3: Wirkweise von Botulinumtoxin an der präsynaptischen Membran.....	9
Abb. 4: Behandlungsziele der Zerebralparese.....	12
Abb. 5: Behandlungsgruppen im Gesamtkollektiv.....	22
Abb. 6: Einteilung der motorischen Fähigkeiten anhand der GMFCS.....	28
Abb. 7: Therapieerfolge der einzelnen Behandlungsgruppen.....	32
Abb. 8: Elternbewertung im Gesamtkollektiv.....	33
Abb. 9: Therapiebewertung der Physiotherapeuten im Gesamtkollektiv.....	34
Abb. 10: Therapiebewertung von Eltern und Physiotherapeuten im Gesamtkollektiv.....	36
Abb. 11: Elternbewertung im Kollektiv der Multileveltherapie.....	37
Abb. 12: Therapiebewertung der Physiotherapeuten im Kollektiv der Multileveltherapie...	38
Abb. 13: Therapiebewertung von Eltern und Physiotherapeuten im Kollektiv der Multileveltherapie.....	40
Abb. 14: Elternbewertung im Kollektiv der Spitzfußtherapie.....	41
Abb. 15: Therapiebewertung der Physiotherapeuten im Kollektiv der Spitzfußtherapie.....	42
Abb. 16: Therapiebewertung von Eltern und Physiotherapeuten im Kollektiv der Spitzfußtherapie.....	44
Abb. 17: Elternbewertung im Kollektiv der Armbehandlung.....	46
Abb. 18: Therapiebewertung der Physiotherapeuten im Kollektiv der Armbehandlung.....	47
Abb. 19: Therapieerfolg von Lokal- und Multileveltherapie.....	50
Abb. 20: Therapieerfolg nach Altersgruppen im Gesamtkollektiv.....	51
Abb. 21: Therapieerfolg nach Altersgruppen im Kollektiv der Multileveltherapie.....	52
Abb. 22: Therapieerfolg nach Altersgruppen im Kollektiv der Spitzfußtherapie.....	53
Abb. 23: Ausführungswerte vor und nach Behandlung für jeden Patienten.....	55
Abb. 24: Zufriedenheit mit den einzelnen motorischen und sozialen Zielen vor und nach der Behandlung für jeden Patienten.....	56
Abb. 25: Evidenz verschiedener Interventionen bei Zerebralparese.....	71

## II.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Häufigkeiten spastischer Läsionsmuster, ataktischer CP und dystoner CP.....	4
Tab. 2: Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Behandlungsgruppen nach Lokalisation.....	21
Tab. 3: Grunddiagnosen im Gesamtkollektiv.....	23
Tab. 4: Übereinstimmung der Therapiebewertung zwischen Eltern und Physiotherapeuten im Gesamtkollektiv.....	35
Tab. 5: Übereinstimmung der Therapiebewertung zwischen Eltern und Physiotherapeuten im Kollektiv der Multileveltherapie.....	39
Tab. 6: Übereinstimmung der Therapiebewertung zwischen Eltern und Physiotherapeuten im Kollektiv der Spitzfußbehandlung.....	43
Tab. 7: Vergleich von Winkelmessung und Elternbewertung im Kollektiv der Spitzfußtherapie.....	45

# Botulinumtoxintherapie bei kindlicher Zerebralparese – Wirksamkeit und Elternbewertung

## 1 EINLEITUNG

### 1.1 Infantile Zerebralparese

#### 1.1.1 Definition

Das Krankheitsbild der infantilen Zerebralparese wurde erstmals detailliert beschrieben durch Sir William John Little (1810-1894). Im Jahr 1862 verfasste Little eine Arbeit über Schädigungen des Gehirns als Ursache der Zerebralparese und die pathologischen Folgen für den Bewegungsapparat. Der Titel dieser Arbeit lautet: *“On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia on the mental and physical condition of the child especially in the relation to deformities”* (Little 1862). Little war Allgemeinarzt und beschrieb das Krankheitsbild „Diplegia spastica infantilis“ bei seiner Tochter.



Abbildung 1: Fotografie der an Zerebralparese erkrankten Tochter Sir William John Littels (Little 1862)

Die Definition der Erkrankung des „Little Club“ aus dem Jahr 1958 lautet: *Die infantile Zerebralparese ist eine persistierende, nicht progressive Erkrankung mit variabler Störung*

*von Bewegungen und Haltung. Die Störung ist Folge von Läsionen des Gehirns, die sich in einem frühen Stadium der Entwicklung ergeben haben* (Mac Keith und Polani 1959).

William Osler beschäftigte sich 1889 vor allem mit den ätiologischen, klinischen und pathoanatomischen Merkmalen der Zerebralparese (Osler 1987). Im Jahr 1897 beschrieb Sigmund Freud ebenfalls klinische und anatomische Aspekte der Zerebralparese (Freud 1897). In der historischen orthopädischen Literatur wird die Therapie der Zerebralparese in den meisten Arbeiten als Zusammenspiel operativer und konservativer Methoden beschrieben (Döderlein 2007).

Die infantile Zerebralparese ist laut der europäischen Arbeitsgemeinschaft „Surveillance of Cerebral Palsy in Europe“ (SCPE) der häufigste Grund für Bewegungsstörungen bei Kindern (SCPE 2000). Dabei handelt es sich nicht um eine Diagnose, die eine Ätiologie, sondern um eine Diagnose, die einen Zustand beschreibt. Dieser klinischen Erscheinung, die am Bewegungsapparat sichtbar ist und zahlreiche assoziierte Symptome aufweist (z.B. mentale Retardierung), liegt eine Ursache im zentralen Nervensystem zu Grunde (Döderlein 2007).

Die SCPE beschreibt eine international anerkannte Definition der infantilen Zerebralparese: *Die Zerebralparese beinhaltet eine Gruppe von Krankheitsbildern. Diese führen zu einer Störung von Bewegung, Haltung und motorischer Funktion, sind permanent, aber nicht unveränderlich und entstehen durch eine nicht progrediente Störung/Läsion/Auffälligkeit des sich entwickelnden/unreifen Gehirns* (Cans et al. 2007).

### 1.1.2 Ätiologie, Pathogenese und Läsionsmuster

Die infantile Zerebralparese hat eine Prävalenz von 2-3/1000 Lebendgeborene. Ätiologisch kann sie auf dem Boden einer pränatalen Störung wie angeborenen Hirnfehlbildungen oder Infektionen, perinatalen Ereignissen wie Durchblutungsstörungen oder mechanischen Hirnschädigungen oder postnataler Ursachen wie Traumata, Infektionen, Blutungen oder metabolisch-toxischen Schädigungen entstehen (Döderlein 2007). Etwa 80% der Zerebralparesen können auf eine pränatale Ursache zurückgeführt werden (Nelson und Ellmenberg 1986).

Bei allgemeiner Hypotrophie des Kindes und Frühgeburtlichkeit steigt das Risiko einer Zerebralparese bis auf das Dreißigfache an (Pharoah 1989). Die Mehrzahl der Kinder mit Zerebralparese sind allerdings Reifgeborene (Hoon und Johnston 2002).

Nach Daten der SCPE nahm die Häufigkeit einer Zerebralparese für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g zwischen 1980 und 1996 von 60,6 auf 39,5/1000 ab (Platt et al. 2007). In einer schwedischen Langzeitstudie konnte ein deutlicher Rückgang der perinatalen und der neonatalen Sterblichkeit von 1975 bis 2002 gezeigt werden bei gleichbleibender Prävalenz der infantilen Zerebralparese. Auch hier waren die reifgeborenen Kinder häufiger betroffen als die Frühgeborenen. Von 1959 bis 2002 zeigte sich eine grundsätzliche Zunahme der Prävalenz der Zerebralparese. Die Häufigkeit der Erkrankung stieg dabei bei reifgeborenen Kindern und fiel bei Frühgeborenen (s. Abbildung 2) (Himmelman et al. 2010).

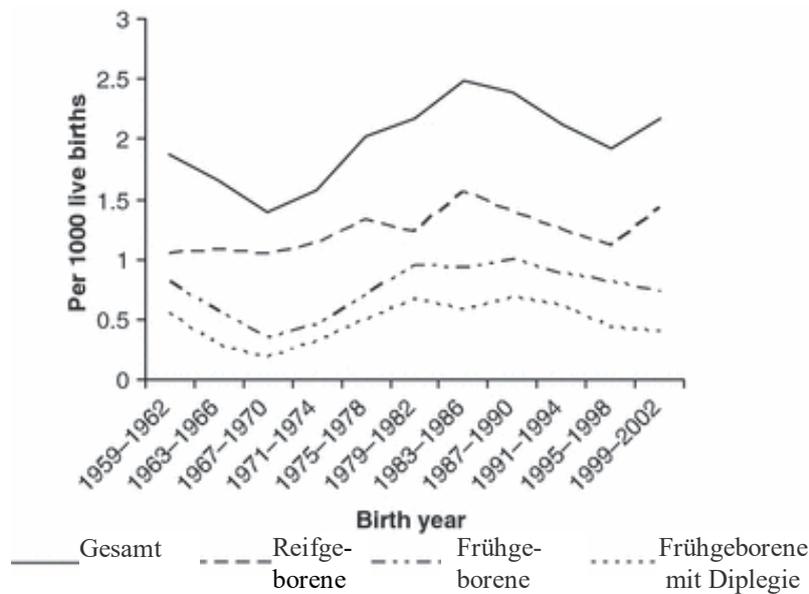


Abbildung 2: Prävalenz der Zerebralparese in Abhängigkeit von Geburtsjahr und Geburtsalter (modifiziert nach Himmelmann et al. 2010, S. 1339)

Sind die Pyramidenbahn, die Capsula interna oder der motorische Kortex von der Schädigung betroffen, so resultiert eine primär spastische Lähmungsqualität (Sage 1987). Schädigungen der Basalganglien oder des extrapyramidalen Systems führen eher zu dystonen, athetotischen oder dyskinetischen Bewegungsstörungen. Dabei ist die tatsächliche Auswirkung der Schädigung abhängig vom Stadium der Entwicklung, in der das Gehirn sich zu diesem Zeitpunkt befindet (Krägeloh-Mann 2001). Tritt die Schädigung des Gehirns vor der 24. Woche auf, werden schwere Hirnfehlbildungen verursacht. Bei Schädigungen bis zur 36. Woche kommt es eher zu Defektbildungen oder periventrikulären Läsionen. Noch später auftretende Schädigungen führen zu Defekten im Marklager, der Hirnrinde und den Basalganglien.

Bei Kindern mit Zerebralparese aufgrund peripartaler Komplikationen ist die periventrikuläre Leukomalazie das typische Läsionsmuster. Es besteht also ein Defekt der weißen Substanz im periventrikulären Marklager. Ursächlich geht man am ehesten von Hypoxie oder Infektionen in der kritischen Entwicklungsphase zwischen der 24. und der 34. Woche aus (Dammann und Leviton 1997; Hoon und Johnston 2002). Klinisch resultiert aus diesem Läsionsmuster oft eine bilaterale Spastik, wobei die Beine in der Regel stärker betroffen sind als die Arme (Berweck et al. 2009). Im Gegensatz dazu sind im Rahmen perinataler Infarkte, die sich meistens im Mediastromgebiet manifestieren, eher die Arme betroffen (Wilken et al. 2011). Dies wird bedingt durch die somatotopische Gliederung des Motorkortex.

Als Spastik bezeichnet man einen geschwindigkeitsabhängigen Widerstand des Muskeltonus. Die Ursache dafür liegt in einer verstärkten Erregbarkeit des Muskeldehnungsreflexes. Dazu kommt bei der spastischen Lähmung eine Steigerung des muskulären Grundtonus (Bessou 1989). Die Pathophysiologie der Entstehung einer Spastik ist nicht eindeutig geklärt. Sheean nennt drei Hypothesen zentraler Schädigungen, die eine Spastik verursachen können: Zum einen die überaktiven spinalen Reflexe, aktiviert durch periphere Afferenzen. Dann die verstärkten zentralen Efferenzen, die nicht direkt abhängig sind von peripheren Afferenzen und die verschiedenen Störungen der willkürlichen Muskelkontraktion (Sheean 2002).

Ein wesentliches pathophysiologisches Merkmal der Spastik ist die Koaktivierung antagonistischer Muskeln, wie zum Beispiel der Fußheber und der Fußsenker (Berger 1998; Forssberg 1999). Diese Koaktivierung ist in der frühen Entwicklungsphase physiologisch. In den ersten Lebensjahren kommt es aber durch Reifung der kortikospinalen Bahnen zu einer zunehmenden supraspinalen Hemmung und somit zur Reduktion beziehungsweise zum

Sistieren der Koaktivierung (Berger et al. 1984). Bei Kindern mit Zerebralparese persistiert aufgrund der Läsion der kortikospinalen Bahn dieses unreife Koaktivierungsmuster antagonistischer Muskeln. Die inhibitorische supraspinale Kontrolle (Hemmung) bleibt aus. Weiterhin wird bei Kindern mit Zerebralparese eine Störung der spinalen Reflexmodulation beschrieben (Hodapp et al. 2007).

Aufgrund ihres hohen Proteinstoffwechsels haben Muskeln die Fähigkeit, sich mechanischen oder stimulativen Veränderungen anzupassen. Die Muskelfaserlängen können sich, je nach Stimulations- oder Dehnungsreiz, verändern (Lebarbier und Cahuzac 1989; Lieber 2002). Insgesamt wirken bei einer Spastik drei verschiedene Komponenten am Muskel zusammen. Neben der zu Grunde liegenden Schwäche des Muskels kommt es zu einer spastischen Überaktivierung sowie zu biomechanischen Veränderungen der Muskeldehnungseigenschaften insgesamt (O'Dweyer et al. 1989; Dietz 2006).

### 1.1.3 Klassifikation

Die Zerebralparesen lassen sich sowohl anatomisch nach Lokalisation der Schädigung als auch nach der klinischen Ausprägung oder der topographischen Verteilung der Lähmung sinnvoll einteilen und klassifizieren (Perlstein und Hood 1964; Pharoah 1989). Die international anerkannte Klassifikation nach Hagberg (Hagberg 1993) unterscheidet bezüglich der Lähmungsqualität zwischen spastischer Lähmung (hypoton/hyperton), dystoner Parese, ataktischer bzw. hypoton-ataktischer Lähmung und rigider Lähmung. Dabei überwiegt der spastische Lähmungstyp mit über 80% deutlich (Krägeloh-Mann 2001). Innerhalb der spastischen Lähmung bestehen unterschiedliche Läsionsmuster. Die Häufigkeiten dieser Läsionsmuster sind in der folgenden Tabelle dargestellt (Blair und Albermann 2000).

<i>Läsionsmuster</i>	<i>Anzahl in %</i>
Diplegie	27-37%
Hemiparese	18-32%
Tetraparese	8-31%

*Tabelle 1: Häufigkeiten spastischer Läsionsmuster, ataktischer CP und dystoner CP (Blair und Albermann 2000)*

Das Krankheitsbild der Zerebralparese wird definiert über die motorische Beeinträchtigung des Kindes (s.o.). Die zunehmende Bedeutung der „International Classification of Function“ (ICF) zeigt die Wichtigkeit der Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung anhand der Funktion. Daraus resultiert die Bedeutung eines Instrumentes zum Messen und für die Klassifikation der motorischen Fähigkeiten von Kindern mit Zerebralparese. Das „Gross Motor Function Classification System“ (GMFCS) ermöglicht den Vergleich von Studienkollektiven sowie valide Angaben über die Prognose (Rosenbaum et al. 2002; Rosenbaum et al. 2007; Rosenbaum et al. 2008; Palisano et al. 2009). Außerdem wird mit Hilfe des GMFCS das Durchführen standardisierter Therapiepfade - abhängig vom Grad der motorischen Beeinträchtigung - möglich (Heinen et al. 2009).

Die GMFCS entwickelte sich aus der „Gross Motor Function Measure“ (GMFM). Die Gross Motor Function Measure dient zur Evaluation von Therapieeffekten von Kindern mit einer zerebralen infantilen Bewegungsstörung. Sie ermöglicht eine Quantifizierung motorischer

Fähigkeiten dieser Kinder. Die GMFM wurde 1989 in Kanada von Diana Russell und Mitarbeitern entwickelt. Mit diesem Test werden Veränderungen in der Grobmotorik über einen definierten Zeitraum erfasst. Es handelt sich um einen standardisierten und validierten Test zur Evaluation der jeweiligen Therapie (Russell et al. 2002). Durch die GMFM kann der therapeutische Erfolg objektiviert und die Therapie optimiert werden. Weiterhin bietet die GMFM die Möglichkeit, die Motorik von Kindern mit verschiedenen

Formen zerebraler Bewegungsstörungen untereinander zu vergleichen.

Aus der GMFM hat sich die modifizierte Palisano-Einteilung (GMFCS) entwickelt. Dabei werden die motorischen Fähigkeiten in fünf unterschiedliche Stufen eingeteilt:

- Stufe I stellt in dieser Bewertung die normale motorische Entwicklung dar.
- Kinder in der Stufe II haben im Vergleich zu Kindern der Stufe I Einschränkungen bei Bewegungsübergängen, bei der Qualität der Bewegung und bei motorischen Leistungen wie Rennen oder Hüpfen. Die Unterschiede zwischen den Stufen II und III liegen im Ausmaß der Mobilität.
- Kinder der Stufe III benötigen im Gegensatz zu denen der Stufe II Hilfsmittel, wie z.B. Orthesen, zum Laufen.
- Kinder der Stufe IV können (meist unterstützt) sitzen, aber die selbständige Mobilität ist gegenüber den Kindern der Stufe III deutlich eingeschränkt.
- Stufe V beinhaltet die größten Einschränkungen. Eine selbständige Fortbewegung ist nur mit Hilfe eines Elektrorollstuhls möglich. Kinder der Stufe V haben bei einfachen Bewegungen gegen die Schwerkraft Probleme, ein selbständiges Fortbewegen kann nur erreicht werden, wenn das Kind lernt, einen Elektrorollstuhl zu benutzen.

Für die GMFCS erfolgt die Bewertung in unterschiedlichen Altersstufen (0-2. Lebensjahr, 2.-4. Lebensjahr, 4.-6. Lebensjahr, 6.-12- Lebensjahr) (Russell et al. 2006). Auch für die GMFCS ist eine Neubewertung in regelmäßigen Abständen zur Objektivierung der Aussagen und zur Optimierung der Therapie wichtig.

Die GMFCS beschreibt somit die aktuellen motorischen Möglichkeiten des Kindes durch Einteilung in eine der 5 Stufen. Sie ist international anerkannt und ermöglicht die Beurteilung von Schwere und Verlauf der Zerebralparese (Wood und Rosenbaum 2000; Palisano et al. 2006). Dabei sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Stufen bedeutsam für das tägliche Leben des Kindes. Beschrieben wird dabei die Fähigkeit, selbstinitiierte Bewegungsqualitäten wie Sitzen, Transfer oder Mobilität durchzuführen. Es handelt sich um ein definiertes, internationales, einheitliches und fächerübergreifend anzuwendendes Messinstrument, das als Explorationsgrundlage dient.

Die aktuelle Klassifikation der Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) unterscheidet die bilateral-spastische Zerebralparese GMFCS Grad III und IV (spastische Tetraparese), von der bilateral-spastischen Zerebralparese Grad I und II (spastische Diparese) sowie von der unilateralen spastischen Hemiparese (Palisano et al. 1997; SCPE 2002).

#### 1.1.4 Komorbiditäten

Die Zerebralparese ist definiert als bleibende Funktionsstörung in der Entwicklung von Bewegung und Haltung. Ursächlich dafür sind nichtprogressive Veränderungen des fetalen oder kindlichen Gehirns. Diese motorische Funktionsstörung geht oft einher mit assoziierten Störungen z.B. der Sinneswahrnehmungen und kognitiver Beeinträchtigung. Sehstörungen aufgrund kortikaler oder retinaler Schädigung oder Schielen betreffen ca. 40% der Kinder mit Zerebralparese. Hörstörungen treten bei etwa 5% auf. Weiterhin bestehen bei bis zu 75% der

Patienten Störungen der Sensibilität (Tast-, Tiefsensibilität und Schmerzempfinden). Störungen der Kognition (auch Teilleistungsstörungen), der Kommunikation, der Wahrnehmung, des Verhaltens, der Perzeption und vegetative Störungen wie z.B. Probleme des Schlafens, der Blasen- und Darmfunktion oder der Vasoregulation können auftreten und haben eine hohe Bedeutung für die Lebensqualität der betroffenen Kinder (Feldkamp und Matthiaß 1988; Döderlein 2007). Weiterhin ist die Zerebralparese oft begleitet von Epilepsie und sekundären muskuloskeletalen Problemen (Rosenbaum et al. 2007).

Epilepsien haben in der Gesamtbevölkerung eine Prävalenz von 0,8-1% (Siemes und Blaise 2001). Bei Patienten mit Zerebralparese ist die Prävalenz deutlich höher. Epilepsie kommen bei diesen Patienten in 15-60% vor (Kwong et al. 1998). Dabei korreliert die Prävalenz von Epilepsien mit dem Grad der motorischen Beeinträchtigung. Je größer die motorische Störung, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Epilepsie. Weiterhin tritt die Epilepsie bei stark beeinträchtigten Patienten früher auf als bei nicht so stark beeinträchtigten Patienten (Calsson et al. 2003; Singhi et al. 2003).

### 1.1.5 Therapieverfahren

Da die krankheitsrelevanten Probleme von Kindern mit Zerebralparese verschiedenste Störungen und Behinderungen (s.o.) beinhalten, ist ein übergeordnetes, langfristig angelegtes Therapiekonzept wichtig, dass interdisziplinär verschiedene Fachgebiete der Medizin und der therapeutischen Berufe zusammen arbeiten und ineinander greifen lässt (Thompson et al. 1983; Bleck 1987; Levitt 1986; Miller 2005).

Die funktionelle Verbesserung als grundsätzliches Ziel der Therapie der infantilen Zerebralparese soll erreicht werden durch:

- Die Verminderung der reflexaktivierenden Afferenzen
- die Senkung der pathologischen Aktivität der Efferenzen
- die Prophylaxe drohender Deformitäten und
- die Behandlung der bereits bestehenden strukturellen Veränderungen am Muskel-Skelett-System (Döderlein 2007).

Die Hauptziele für den Alltag der Patienten liegen in der Teilhabe. Daher sind Kommunikation (verbal oder nonverbal), Selbständigkeit und Unabhängigkeit im Alltag (Essen, Körperpflege, An- und Ausziehen,...) und die Entwicklung einer Art von Fortbewegung/Mobilität Schwerpunkte (Levitt 1977; Bleck 1987).

Grundsätzlich unterscheidet man konservative Therapieverfahren von operativen Behandlungen. Oft ist die Kombination von medikamentösen, physiotherapeutischen, ergotherapeutischen, orthetischen und chirurgischen Maßnahmen notwendig und sinnvoll.

Im Bereich der **Physiotherapie** gibt es eine Vielzahl von Techniken. Unterschieden werden die klassischen Methoden von neurophysiologischen Verfahren (Döderlein 2007). Eine objektiv nachweisbare Gangverbesserung kann die Laufbandlokomotion bewirken (Dodd und Foley 2006). Durch ein **Laufbandtraining** können Veränderungen der präsynaptischen Inhibition bewirkt werden und dadurch eine Veränderung der spinalen Reflexmodulation ausgelöst werden. Dies weist darauf hin, dass bei Kindern mit Zerebralparese eine aufgabenspezifische Plastizität des zentralen Nervensystems vorliegt (Berweck et al. 2009). Durch die robotergestützte Laufbandtherapie wird der Prozess für die Gangtherapie automatisiert, was die Möglichkeiten zur Ausbildung gangmotorischer Fähigkeiten bei Zerebralparese verbessert (Borggraefe et al. 2007).

Die **Orthopädietechnik** hat mit der Konstruktion von Schienenhülsen bereits früh die Therapie der spastischen Lähmung beeinflusst. Konrad Biesalski schrieb 1914 über Schienenhülsen, die nach Operation das gewonnene Ergebnis sicherten und das Rezidiv einer

Kontraktur verhüteten (Biesalski 1914). Orthesen sind auch heute noch ein wichtiger Bestandteil der Therapie. Für die Wirksamkeit einer Orthese ist es wichtig, dass sich die zu behandelnde Deformität wenigstens teilweise passiv korrigieren lässt (Döderlein 2003).

Der Stellenwert der Orthopädietechnik bezieht sich auf die gesamte Hilfsmittelversorgung.

Bei der **medikamentösen Therapie** stehen ebenfalls Funktionsverbesserung und Steigerung der Lebensqualität im Vordergrund (Mooney und Koman 2003). Man unterscheidet zwischen systemisch und lokal wirkenden Medikamenten. Bei den systemisch wirkenden Medikamenten muss der Effekt der Tonussenkung gegen die sedierende Nebenwirkung abgewogen werden. Zur oralen Spastiktherapie eingesetzt werden zum Beispiel Baclofen, Dantrolen, Diazepam, Tetrazepam und Tizanidin.

Als lokal wirksame Medikamente stehen das intrathekal - über eine Pumpe applizierte - Baclofen und das in den Muskel zu injizierende Botulinumtoxin A zur Verfügung.

Bei der intrathekalen Gabe von Baclofen werden mono- und polysynaptische Reflexe durch präsynaptische Hemmung exzitatorischer Neurotransmitter auf Rückenmarksebene unterdrückt. Diese Therapie stellt einen großen Fortschritt in der Therapie der schweren Spastik dar (Döderlein 2007).

Bei der Therapie mit Botulinumtoxin A beruht der Wirkmechanismus auf einer Hemmung der Freisetzung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte. Als Wirkung resultiert eine Reduktion des pathologischen Dehnungsreflexes. Die Wirkdauer beträgt 8-16 Wochen und kann durch eine zusätzliche Gips- oder Orthesenanpassung verlängert werden (Döderlein 2007). Die Therapie mit Botulinumtoxin A wird weiter unten ausführlicher beschrieben.

Neben den bereits dargestellten Therapieoptionen werden auch **alternative Verfahren** wie zum Beispiel die funktionelle Elektrostimulation zum Einsatz gebracht (Döderlein 2007). Ein weiteres alternatives Verfahren zur Verminderung der aktivierenden Einflüsse auf das Rückenmark stellt die selektive dorsale Rhizotomie dar, die gezielte Hinterwurzel durchtrennung. Es sollen selektiv die Afferenzen zur Vorderhornzelle unterbrochen werden, da diese an eine besonders ausgeprägte motorische Antwort gekoppelt sind. Aufgrund der überlappenden peripheren Innervation bleibt die Sensibilität erhalten (Döderlein 2007).

## 1.2 Botulinumtoxin

### 1.2.1 Medizinische Geschichte des Botulinumtoxins

Erstmals wurden die typischen Vergiftungserscheinungen des Botulismus zwischen 1817 und 1822 in einer systematisch-klinischen Beschreibung in den „Tübinger Blättern für Medizin und Arzneykunde“ von dem Arzt Justinus Kerner als „Wurstgift“ (Botulismus) veröffentlicht, nachdem mehrere tödliche Vergiftungen nach dem Genuss geräucherter Würste aufgetreten waren. Die Tatsache, dass *Clostridium botulinum*, ein toxinbildendes, anaerobes Bakterium für diese Lebensmittelvergiftung verantwortlich ist, wurde allerdings erst 1897 durch van Ermengem beschrieben, dem es gelang, das Bakterium zu isolieren (Kerner 1817; Kerner 1820; Kerner 1822; Nüßgens 2004).

Der amerikanische Ophthalmologe Dr. A.B. Scott vom „Smith Kettlewell Eye Research Institute“ injizierte 1977 erstmals Botulinumtoxin A bei einem Menschen zu therapeutischen Zwecken. Dieser erste klinische Einsatz des Botulinumtoxins diente der Behandlung des

Strabismus. Im Folgenden behandelte Scott auch Patienten mit Nystagmus, hemifazialen Spasmus, Torticollis, Lidretraktionen und Spastiken (Scott et al. 1980).

Im Laufe der Zeit wurde das Botulinumtoxin mit seiner Struktur und seiner Wirkweise immer besser erforscht und darüber hinaus für verschiedene therapeutische Indikationen zugelassen.

Botulinumtoxin A ist aktuell in vier Produkten, Botox (Allergan, Irvine, CA, USA), Dysport (Ipsen Pharma, Paris, Frankreich), Xeomin (Merz, Frankfurt/Main, Deutschland) und Vistabel (Allergan, Irvine, CA, USA) in Deutschland erhältlich. Diese Präparate sind zur Therapie verschiedener Krankheitsbilder zugelassen. Botox ist zum Beispiel unter anderem zugelassen zur Therapie eines Blepharospasmus, eines hemifazialen Spasmus mit begleitenden lokalen Dystonien, eines Torticollis spasmodicus, einer fokalen Spastizität der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten, einer primären Hyperhidrosis und einer dynamischen Spitzfußstellung bei Spastizität durch infantile Zerebralparese (Rote Liste 2013).

In vielen weiteren Bereichen wird Botulinumtoxin *off-label* genutzt. Es wird also mit dem zugelassenen Medikament eine Therapie durchgeführt bei einer nicht zugelassenen, aber wissenschaftlich begründeten Indikation. Botulinumtoxin A wird auch *off-label* eingesetzt, unter anderem bei Kindern mit fokalen spastischen Bewegungsstörungen wie beispielsweise dem Klumpfuß, Knie- oder Hüftbeugespastik, Spastiken der oberen Extremitäten oder zentralen spastischen Bewegungsstörungen auf dem Boden einer infantilen Zerebralparese. Ein weiteres Einsatzgebiet ist die Sialorrhoe bei Kindern. Hier werden Botulinumtoxin-Injektionen in die Speicheldrüsen verabreicht. Der Speichelfluß dieser Kinder kann dadurch deutlich reduziert werden (Wilken et al. 2008).

## 1.2.2 Struktur und Wirkweise des Botulinumtoxins

Das Botulinumtoxin ist ein Neurotoxin, das von dem anaeroben grampositiven, stäbchenförmigen Bakterium *Clostridium botulinum* gebildet wird. Es sind sieben Serotypen des Botulinumtoxins bekannt (Typ A bis G), die sich in Struktur, Wirkweise, Wirkdauer und Wirkstärke unterscheiden (Smith und Sugiyama 1988). Dabei sind Wirkstärke und Wirkdauer von A bis G abnehmend. Giftig für den Menschen sind durch parenterale Zufuhr alle Serotypen des Botulinumtoxins. Giftig durch orale Aufnahme sind die Serotypen A, B, E und F (Kreyden et al. 2000).

Die Wirkung des Botulinumtoxins beruht auf einer Hemmung der Azetylcholinfreisetzung aus cholinergen Nervenenden. Diese Wirkung läuft in mehreren Schritten ab.

Zuerst erfolgt die **Bindung** des Botulinumtoxins an die Nervenendigung. Danach kommt es zur **Aufnahme oder Internalisierung** in die Nervenendigung und schließlich zur **Wirkung**, nämlich der Verhinderung der Ausschüttung von Acetylcholin.

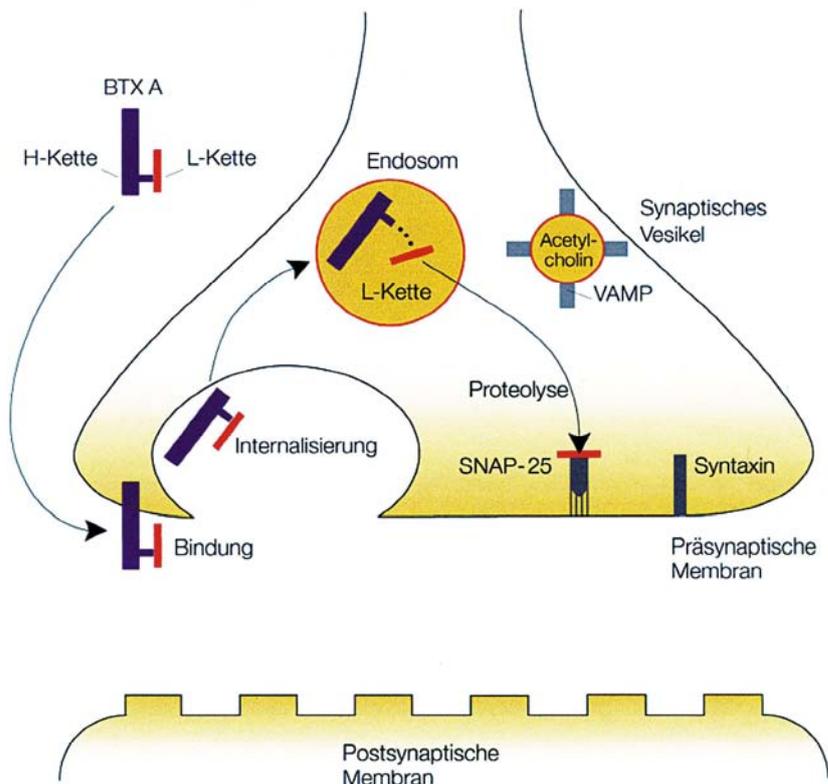


Abbildung 3: Wirkweise von Botulinumtoxin A an der präsynaptischen Membran (modifiziert nach Placzek et al. 2004, S. 499)

Acetylcholin ist ein Neurotransmitter, der in den terminalen Nervenendigungen der cholinergen Neurone synthetisiert wird. Anschließend erfolgt die Speicherung in synaptischen Vesikeln, den Endosomen. Durch eine neuronale Stimulation der präsynaptischen Nervenzelle kommt es zur Exozytose des gespeicherten Acetylcholins in den synaptischen Spalt. Dort diffundiert es zur postsynaptischen Membran und aktiviert dort den muskarinergen oder den nikotinergen Rezeptor (Greger 2000; Kreyden et al. 2000).

Die Struktur des Botulinumtoxins besteht aus drei verschiedenen Untereinheiten, die funktionell voneinander abgrenzbar sind. Dabei dienen zwei Untereinheiten der Navigation der dritten, wirksamen Untereinheit. Das Botulinumtoxin wird als einkettiges, inaktives Protein vom Bakterium exprimiert. Ebenfalls exprimierte Proteasen spalten das Protein in zwei Ketten unterschiedlicher Länge, die allerdings über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden bleiben. Durch diese Aktivierung entsteht das eigentliche Neurotoxin. Die leichte Kette mit einem Gewicht von ca. 50 kDa ist als hochspezifische Protease der Teil mit der toxischen Wirkung. Die schwerere Kette mit einem Gewicht von 100 kDa besteht aus zwei funktionell unterschiedlichen Teilen. Das C-terminale Fragment enthält die Bindungsdomäne, die an den präsynaptischen Rezeptor des Neurons bindet. Das N-terminale Fragment ist für die Internalisierung der leichten Kette in das Zytosol des Neurons verantwortlich. Damit vermittelt die schwere Kette die spezifische, rezeptorvermittelte Endozytose in die cholinerge Nervenzelle. Intrazellulär wird die Disulfidbrücke gespalten und die leichte Kette zeigt ihre toxische Wirkung als Protease (DasGupta 1994; Schiavo und Montecucco 1995; Binscheck und Wellhörner 2004). Dabei werden, je nach Serogruppe, verschiedene Komponenten des

Exozytoseapparates von den Proteasen gespalten. Der Exozytoseapparat besteht aus verschiedenen Proteinen, die die Verschmelzung der transmittergefüllten Endosomen mit der präsynaptischen Membran ermöglichen. Darunter sind unter anderem die Proteine Synaptobrevin, Syntaxin und SNAP-25 (*synaptosomal associated protein of 25 kiloDalton*). SNAP-25 wird von Botulinumtoxin A und E gespalten und damit zerstört, Synaptobrevin von den Serotypen B, D, F und G und Syntaxin durch den Serotypen C (Hayashi et al. 1994). Diese Proteine werden vom Botulinumtoxin irreversibel zerstört. Eine Exozytose und damit eine Acetylcholinausschüttung an der cholinergen Synapse sind damit nicht mehr möglich. Die cholinerge präsynaptische Nervenzelle ist dennoch zu einer Regeneration fähig. Dabei wird einerseits das Botulinumtoxin innerhalb des Neurons durch Proteolyse gespalten. Die zerstörten Proteine des Exozytoseapparates werden neu gebildet. Andererseits kommt es zur Aussprossung neuer Axone (*sprouting*). Die Resynthese der unterschiedlichen Proteine des Exozytoseapparates erfolgt dabei unterschiedlich schnell. Hieraus erklärt sich die individuelle Wirkdauer der verschiedenen Botulinumtoxin-Serogruppen (Breit und Heckmann 2000). Durch die Hemmung der Acetylcholinausschüttung wird der Tonus des injizierten Muskels herabgesetzt und die Spastik somit reduziert. Dadurch kann der Gegenspieler besser arbeiten. Dies erhöht die Orthesentoleranz und führt zu einer besseren Dehnbarkeit in der Physiotherapie. Weiterhin wird durch das Botulinumtoxin auch die Erregung an den intrafusalen Muskelfaserspindeln blockiert und so deren afferente, Tonus steigernde Rückkopplung zum Rückenmark (über Ia/II-Fasern) vermindert (Dressler et al. 2005). Durch den Wirkmechanismus erklären sich die verzögert einsetzende Wirkung ungefähr 7-14 Tage nach der Injektion und die begrenzte Wirkdauer von ungefähr zwei bis vier Monaten. Zu einem sekundären Verlust der Wirkung kann es durch die Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Botulinumtoxin A kommen (s.u.). Das Auftreten von Antikörpern wird in der Literatur zwischen 3% und 23% angegeben (Molenaers et al. 2004).

### 1.2.3 Nebenwirkungen und Therapiesicherheit

In der Therapie mit dem Botulinumtoxin ist das Auftreten unerwünschter Wirkungen insgesamt selten beschrieben. Seit mehr als 20 Jahren wird Botulinumtoxin in der Medizin eingesetzt und ist ein sicheres Therapieprinzip (Bakheit et al. 2001; Naumann und Jancovic 2004; Heinen et al. 2006 a). Dennoch können, wie bei anderen Therapien auch, Nebenwirkungen auftreten. Die unerwünschten Wirkungen lassen sich in drei unterschiedliche Formen aufteilen: Lokale unerwünschte Wirkungen, die direkt an der Injektionsstelle oder von dieser entfernt auftreten, generalisierte Nebenwirkungen und unerwünschte Wirkungen, die nicht aufgrund des Botulinumtoxins sondern durch die Behandlung an sich entstehen. Im Bereich der lokalen Nebenwirkungen finden sich zum Beispiel muskuläre Schwäche oder Blasendysfunktion. Diese Nebenwirkungen können bei zu hoher Dosierung (s.u.), von der Empfehlung abweichender Verdünnung (s.u.) oder inadäquater Injektionsstelle auftreten. Als generalisierte unerwünschte Wirkung wird zum Beispiel eine generelle Schwäche des Patienten beschrieben. Auch diese Nebenwirkung kann durch eine zu hohe Dosierung, eine falsche Verdünnung oder inadäquate Platzierung der Injektion entstehen. Unerwünschte Wirkungen, die aufgrund der Behandlung als solche entstehen können sind das Auftreten von Hämatomen an der Injektionsstelle oder Komplikationen im Rahmen einer Analgo-Sedierung. Bisher nicht beschrieben sind lokale Infektionen an der Injektionsstelle.

In Deutschland wurden fünf Fälle mit fatalem Outcome von mit Botulinumtoxin behandelten Patienten beschrieben (insbesondere Beeinflussung der respiratorischen und oromotorischen Funktionen). Im September 2008 veröffentlichte das Bundesinstitut für Arzneimittel und

Medizinprodukte (BfArM) in einer Stellungnahme, dass es keinerlei Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang gibt zwischen dem fatalen Outcome der fünf beschriebenen Patienten und deren vorheriger Therapie mit Botulinumtoxin (BfArM 2008). Es handelt sich in aller Regel um schwer kranke und erheblich beeinträchtigte Kinder mit Multimorbidität, so dass in den beschriebenen Fällen offensichtlich andere Gründe für den tödlichen Ausgang verantwortlich waren.

Die Inzidenz von Nebenwirkungen bei Kindern mit Zerebralparese wird zwischen 3% und 11% angegeben (Koman et al. 2001). Molenaers et al. stellten unerwünschte Wirkungen bei weniger als 5% der Patienten fest. Es handelte sich um geringgradige Nebenwirkungen, die keine weiteren medizinischen Maßnahmen erforderten (Molenaers et al. 2004).

Für die Sicherheit in der Therapie mit Botulinumtoxin ist es wichtig, dass jeder behandelnde Arzt die aktuelle Diskussion über unerwünschte Nebenwirkungen verfolgt und für jeden Patienten individuell die Dosierung und die komplette Therapie mit ihren Risiken (z.B. mit Analgosedierung) plant, unter Berücksichtigung aller Co-Morbiditäten, aller beeinflussenden Modalitäten, der Behandlungsziele und der nationalen Richtlinien (Heinen et al. 2010).

Ein Nichtansprechen auf die Therapie mit Botulinumtoxin kann verschiedene Gründe haben. Ein vermeidbarer Fehler ist dabei die ungenaue, falsche Injektion durch unzureichende Lokalisation des Zielmuskels. Zur genauen Lokalisation sind verschiedene Methoden beschrieben, es wird das EMG, überwiegend von Neurologen und die Sonographie gestützte Injektion in der Kinderneurologie eingesetzt. Weiterhin kann auch die Bildung neutralisierender Antikörper verantwortlich sein. Auch eine Atrophie des Muskels im Rahmen von Umbauprozessen aufgrund der Spastik kann ein Nichtansprechen der Therapie hervorrufen (Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) et al. 2007).

#### 1.2.4 Anwendung und Dosierung

Die vier auf dem Markt befindlichen Präparate (s.o.) unterscheiden sich voneinander in ihrer molekularen Struktur, ihrer biologischen Aktivität und dem Herstellungsprozess (Rosales et al. 1996; Aoki 2001; Jost et al. 2005). Daher bestehen Unterschiede für den therapeutischen Einsatz. Die Dosierung muss für jedes Präparat einzeln bestimmt werden. Die Präparate können also nicht in einem feststehenden Verhältnis oder mit einem bestimmten Umrechnungsfaktor gegeneinander ausgetauscht werden. Ein Wechsel von einem Präparat auf das andere ist daher zwar möglich, aber mit dem Risiko von Fehlern behaftet (Heinen et al. 2006 a). Die Bezeichnung *unit* besitzt für jedes Präparat eine unterschiedliche biologische Potenz.

Die Dosierung der Präparate basiert auf den Gesamteinheiten pro Behandlung, den Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht, den Einheiten pro Muskel, den Einheiten pro Injektionsseite und den Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht pro Muskel. Darüber hinaus gibt es mehrere Faktoren, die die Dosis in ihrer Wirksamkeit modifizieren und deshalb berücksichtigt werden müssen. Beispiele sind der Schweregrad der Zerebralparese (entsprechend der GMFCS), begleitende Diagnosen wie Dysphagie oder Atemprobleme, die vorherrschende Bewegungseinschränkung (Spastik oder Dystonie), die Aktivität des injizierten Muskels, die Muskelgröße, dynamischer bzw. fibrotischer Anteil des Muskels, dem Zustand der motorischen Endplatte des injizierten Muskels und die Erfahrung vorheriger Botulinumtoxin-Injektionen beim gleichen Patienten. Die Dosis richtet sich also sowohl nach der Körperregion als auch nach der Muskelgröße (Heinen et al. 2010).

Die Menge des verabreichten Botulinumtoxins unterteilt sich in verabreichte Gesamtmenge, Dosis pro Körperseite und Dosis pro Muskel. Das Präparat BOTOX<sup>®</sup> wird in einer

Größenordnung von 1-25 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht, mit einer maximalen Gesamtdosis von 400 (-600) Einheiten verabreicht. Das Präparat DYSPO<sup>®</sup> wird in einer Größenordnung von 10-30 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht. Die maximale Gesamtdosis beträgt 500-1000 Einheiten. In bei Erwachsenen durchgeführten Studien zeigte sich die Dosierung des Präparates XEOMIN<sup>®</sup> entsprechend der von BOTOX<sup>®</sup> (Jost et al. 2007; Wohlfarth et al. 2007), für Kinder liegen keine entsprechenden Untersuchungen vor.

Sinnvoller erscheint es aber nicht pro kg Körpergewicht zu dosieren, sondern die Dosis nach der Größe der Muskeln auszurichten. Das heißt z.B. beim Präparat Botox<sup>®</sup>, kleine Muskeln werden mit 15-20 Einheiten Botox<sup>®</sup> behandelt, größere Muskeln mit 25-40 Einheiten. Beim Präparat DYSPO<sup>®</sup> werden pro Muskel 150 – 300 Einheiten eingesetzt.

### 1.2.5 Indikationen

Die Indikation zur Behandlung spastischer Bewegungsstörungen mit Botulinumtoxin reicht von gehfähigen Patienten mit spastisch überaktiven Muskeln (zum Beispiel Spitzfuß, spastische Hüft- oder Kniegelenksfehlstellungen) bis hin zu schwerbehinderten Kindern mit funktions- und pflegebehindernder Spastik (Barnes und Johnson 2001; Ochs 2004; Heinen et al. 2006 a). Auch spastische Störungen der oberen Extremität oder des Nackens gehören zu den Einsatzbereichen.

Grundsätzlich ist die Indikation zur Injektion von Botulinumtoxin nur zu stellen bei dynamisch verkürzten Muskeln mit funktionalen Einschränkungen ohne strukturelle Muskelkontraktur (Boyd und Graham 1997). Durch Kombination der Botulinumtoxintherapie mit anderen Maßnahmen wie korrigierende Gipse können nicht nur Kontrakturen vermieden, sondern auch geringgradige Muskelkontrakturen erfolgreich behandelt werden (Molenaers et al. 2004).

Die Behandlungsziele sind individuell und umfassen die Verbesserung der **Funktion**, der **Beweglichkeit** und eine **Schmerzreduktion**. Eine verbesserte Funktion zeigt sich z.B. in Form eines verbesserten Gangbildes, eines verbesserten Transfers oder einer Verbesserung des Greifens. Eine Verbesserung der Beweglichkeit bedeutet z.B. eine Erleichterung des Sitzens, eine Pflegeerleichterung oder die Vorbeugung von Hautläsionen und Druckstellen. Die Schmerzreduktion kann sich individuell auf verschiedene Bereiche beziehen, wie z.B. das Hüft- oder Kniegelenk oder den Ellenbogen (Döderlein 2007).

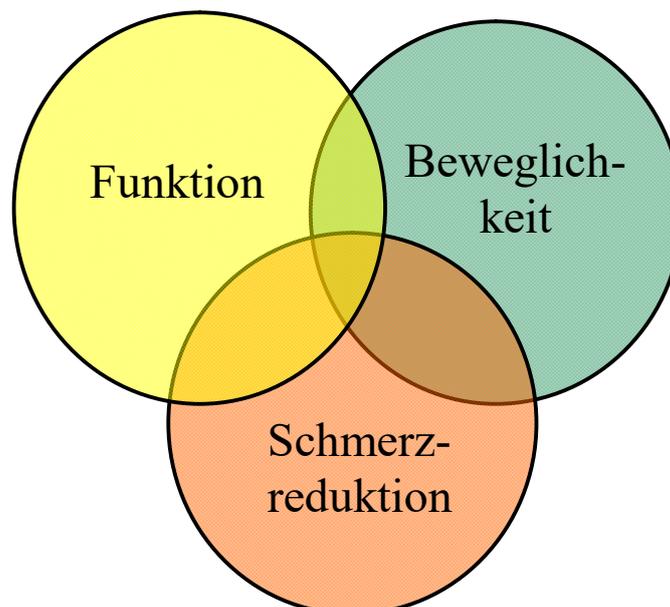


Abbildung 4: Behandlungsziele der Zerebralparese

## **1.3 Botulinumtoxintherapie bei Kindern mit**

### **spastischen Bewegungsstörungen – Therapieaufbau, Therapiekonzepte, Stand der Forschung**

Botulinumtoxin A ist eine oft angewandte und anerkannte Behandlungsmethode bei Kindern mit Zerebralparese (Dabney et al. 1997; Graham 2000; Boyd und Hays 2001; Berweck und Heinen 2004; Koman et al. 2004).

In Deutschland ist Botulinumtoxin für die Therapie von Kindern mit Zerebralparese nur für wenige Indikationen zugelassen und kann daher oft nur off-label angewendet werden (Rote Liste 2013). Dies erfordert eine entsprechende Aufklärung der Eltern sowie deren schriftliches Einverständnis für die Behandlung. Die Autoren des deutschen Konsensuspapiers „Botulinumtoxin für Kinder mit Zerebralparesen“ fordern daher die Durchführung geeigneter Zulassungsstudien, wie sie aktuell z.B. von Allergan Pharma auch für die Therapie der oberen Extremität durchgeführt werden (Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) et al. 2007).

#### **1.3.1 Integrierte Therapie**

Ein zentraler Punkt bei der Botulinumtoxintherapie bei Kindern mit Zerebralparese ist das Festlegen definierter Therapieziele vor Behandlungsbeginn. Diese sollten für jeden Patienten individuell formuliert werden und für alle an der Therapie beteiligten Personen als Konsensus gelten (Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) et al. 2007).

Wichtig bei der Behandlung mit Botulinumtoxin ist weiterhin, dass es sich nicht um eine isolierte Therapiemaßnahme sondern um eine komplexe Intervention handeln sollte. Der Behandlungsansatz sollte immer integriert sein und im Rahmen einer multidisziplinären Behandlung erfolgen (Molenaers et al. 1999 b). Grundsätzlich ist Botulinumtoxin mit dem gesamten Spektrum konservativer und chirurgischer Maßnahmen kombinierbar und besitzt in der Form der integrierten Therapie ein hohes Potenzial im Erreichen der Therapieziele (Hagglund et al. 2005; Lowe et al. 2006; Molenaers et al. 2006).

Eine weitere wichtige Kombination bei der Botulinumtoxintherapie ist die Behandlung mit Orthesen, Gipsen oder Schienen. Dabei muss grundsätzlich unterschieden werden zwischen Funktions-, Behandlungs- und Lagerungsorthesen. Durch die Botulinumtoxininjektion wird eine bessere Toleranz gegenüber der orthetischen Versorgung erreicht (Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) et al. 2007).

Auch die verschiedenen chirurgischen Verfahren eignen sich zur Kombination mit Botulinumtoxin. Durch die primäre Botulinumtoxintherapie können oft chirurgische Maßnahmen bis zum idealen Zeitpunkt herausgezögert oder sogar ganz vermieden werden (Molenaers et al. 2004).

In mehreren Studien hat sich gezeigt, dass im Rahmen der integrierten Therapie, durch die Kombination von Botulinumtoxin und anderen konservativen oder operativen Behandlungsmöglichkeiten in hohem Maße sowohl funktionelle als auch präventive Ziele erreicht werden können (Hagglund et al. 2005; Lowe et al. 2006; Molenaers et al. 2006). Die Kombination von Botulinumtoxin mit anderen Maßnahmen zielt auf eine verbesserte und eine Nachhaltigkeit der Therapie ab (Molenaers et al. 2004). Voraussetzung dafür ist ein kompetentes, interdisziplinäres Behandlungsteam.

Bei Kindern mit Zerebralparese besteht ein komplexes, zentrales Problem mit Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems, der motorischen Bahnen, der spinalen Verschaltungen und des muskuloskelettalen Systems. Zielorgan der Behandlung ist aber das Resultat dieser komplexen Störung, der spastische Muskel. Da sich eine spastische Bewegungsstörung im Verlauf der Erkrankung in einem charakteristischen Bewegungsmuster äußert, kann dieses erkannt und beschrieben werden und so zur Orientierung für die Behandlung genutzt werden. Dieses Konzept eines „pattern-oriented approach“ ist hilfreich zur Entwicklung von Therapiestandards (Rodda und Graham 2001).

### 1.3.2 Therapieziele

Für die Therapie ist ein adaptiver Ansatz wichtig, der sich ändernden phänomenologischen Mustern gerecht wird und sich diesen anpasst. Das hat Auswirkungen auf die Therapiezielvereinbarungen, die flexibel sein müssen. Der Behandlungserfolg muss regelmäßig reevaluiert werden und die Therapieziele gegebenenfalls angepasst und neu definiert werden (Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) et al. 2007).

Die Therapieziele sollten immer individuell sein, dem Ausmaß der Störung entsprechen und spezifisch klinische Probleme aufgreifen. Wesentlich ist dabei die Erleichterung des Alltags. Dies reicht von funktionellen Verbesserungen oder Verbesserung der Mobilität bis hin zu Verringerung von Fehlhaltungen oder Schmerzen, Prophylaxe von Sekundärschäden und Pflegeerleichterung.

### 1.3.3 Multileveltherapie

Das Behandlungskonzept der infantilen Zerebralparese hat sich im Laufe der Zeit verändert. Durch differenziertere klinische Untersuchungen oder Methoden wie die instrumentelle Ganganalyse hat sich gezeigt, dass für ein optimales Behandlungsergebnis oft die Behandlung mehrerer Muskeln und Muskelgruppen notwendig ist (Wenger und Rang 1993; Rodda und Graham 2001). Im chirurgischen Bereich zeigten Wenger und Rang bereits 1993, dass aus biomechanischen Gründen bei einer operativen Behandlung möglichst aller beteiligten Muskelgruppen in derselben Sitzung ein besseres Ergebnis zu erwarten ist (Wenger und Rang 1993). Ebenso sollte auch die Botulinumtoxintherapie auf mehreren Etagen gleichzeitig stattfinden, wenn dies nötig ist. Durch eine Behandlungsserie aller beteiligten Muskel sollte die Ausrichtung der betroffenen Gelenke verbessert werden (Molenaers et al. 2004). Daher hat sich die Multileveltherapie entwickelt, bei der mehrere Muskeln gleichzeitig in derselben Therapiesitzung injiziert werden (Molenaers et al. 1999 a; Heinen et al. 2006 b). Bei der Multileveltherapie werden definitionsgemäß mindestens zwei Muskelgruppen, die zu unterschiedlichen Bewegungen über zwei Gelenke führen, injiziert.

In der Literatur finden sich zahlreiche Studien über eine Behandlung mit Botulinumtoxin A bei infantiler Zerebralparese. Bezüglich der Behandlungsstrategie, der Dosierung und des Behandlungsintervalls bestehen viele verschiedene Ansätze. Die meisten der Studien beziehen sich auf die Injektion eines einzelnen Muskels (Koman et al. 1993; Calderon-Gonzales et al. 1994; Cosgrove et al. 1994; Koman et al. 1994; Massin und Allington 1999; Boyd et al. 2000; Hesse et al. 2000; Koman et al. 2000; Suputtitada 2000; Ubhi et al. 2000; Sarioglu et al. 2003; Slawek und Klimont 2003; El-Etribi et al. 2004). Deutlich weniger Studien beschäftigen sich mit der Multileveltherapie. In diesen Studien konnte aber ein eindeutig besseres Therapieansprechen beschrieben werden als bei der Injektion einzelner Muskeln, was den

Stellenwert der Multileveltherapie deutlich macht (Bakheit et al. 2001; Galli et al. 2001; Mall et al. 2001; Papadonikolakis et al. 2003).

Molenaers et al. untersuchten die Auswirkungen einer hochdosierten Multileveltherapie bei Kindern mit Zerebralparese. Ihre Ergebnisse zeigten, dass unter der Multileveltherapie mit Botulinumtoxin A chirurgische Maßnahmen bei diesen Kindern aufgeschoben werden konnten, bis die Entwicklung des Gangbildes abgeschlossen war. Teilweise konnte sogar ganz auf eine Operation verzichtet werden (Molenaers et al. 2004). Eine weitere Studie zeigte die hochdosierte und über einen langen Zeitraum angewandte Multileveltherapie mit Botulinumtoxin A als eine sichere und effektive Behandlungsoption für Kinder mit Zerebralparese (Molenaers et al. 2009).

### 1.3.4 Antikörper

Durch die gleichzeitige Injektion mehrerer Muskeln in einer Therapiesitzung wird bei der Multileveltherapie eine höhere Gesamtdosis des Botulinumtoxins verwendet, um ein gutes Ergebnis zu erzielen (Koman et al. 2003; Molenaers et al. 2004). Es hat sich gezeigt, dass eine hohe Dosis an Botulinumtoxin A und häufige Injektionsintervalle einen Risikofaktor für die Entwicklung von Antikörpern darstellen (Greene et al. 1994; Jankovic und Schwartz 1995; Zuber et al. 1995; Herrmann et al. 2004). Die Entwicklung von Antikörpern gegen Botulinumtoxin A konnte in Langzeitstudien bei Patienten mit zervikalen Dystonien gezeigt werden. Antikörper traten bei erwachsenen Patienten in 3-10% auf (Greene et al. 1994; Jankovic und Schwartz 1995; Zuber et al. 1995; Göschel et al. 1997; Kessler et al. 1999; Mejia et al. 2005). Herrmann et al. konnten zeigen, dass sich bei in den 1990er Jahren mit Botulinumtoxin A behandelten Kindern in 31,8% Antikörper entwickelten. Dabei konnten bei ca. 80% der Patienten mit sekundärem Nichtansprechen auf die Therapie Antikörper in einem direkten Test nachgewiesen werden. Damit zeigte sich, dass das Vorhandensein neutralisierender Antikörper signifikant mit einem sekundären Nichtansprechen korrelierte. Das Auftreten von Antikörpern stieg mit der maximalen Dosis pro Behandlung und mit der kumulativen Gesamtdosis. Die Botulinumtoxintherapie kann daher durch das Auftreten von Antikörpern durchaus limitiert werden (Herrmann et al. 2004). Koman et al. führten eine Multicenterstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Botulinumtoxin A durch. Dabei zeigten sich lediglich bei 6% der Patienten nachweisbare Antikörper mit einem sekundären Wirkverlust der Therapie einhergehend (Koman et al. 2001).

Brashear et al. konnten in der Folge zeigen, dass eine konstante Dosis und ein festes Behandlungsintervall eine mögliche Strategie gegen die Bildung von Antikörpern ist (Brashear et al. 2005). Diese Behandlungsbedingungen sind in der Multileveltherapie der infantilen Zerebralparese gegeben.

Auch Molenaers et al. zeigten, dass bei Kindern mit Zerebralparese unter der hochdosierten, über einen langen Zeitraum durchgeführten Botulinumtoxin A-Multileveltherapie mit festen Behandlungsintervallen und konstanter Dosis die Bildung von Antikörpern, und damit ein sekundäres Nichtansprechen der Therapie, nahezu ausgeschlossen werden kann. Die in dieser Studie untersuchten Kinder erhielten über mehrere Jahre hinweg konstante Dosen des Botulinumtoxins in festen Behandlungsintervallen. Fast alle Kinder erhielten 4 oder 5 Behandlungen. Ein sekundäres Nichtansprechen aufgrund von Antikörpern wurde bei keinem Kind beschrieben (Molenaers et al. 2009). Das Auftreten von Antikörpern wird trotz höherer Dosierungen in der Multileveltherapie im Gegensatz zu den 1990er Jahren inzwischen deutlich seltener beobachtet (Heinen et al. 2006 a; Molenaers et al. 2006). Ähnliche Ergebnisse liegen auch aus Studien zu zervikalen Dystonien bei Erwachsenen vor. Ursächlich werden veränderte Präparationen des Botulinumtoxin beschrieben und daraus resultierend

eine verminderte Antigenität (Jankovic et al. 2003). Genauere Zahlen und prospektive Studien zu diesem Thema fehlen bislang.

### 1.3.5 Dosierung

Zwei Botulinumtoxin A-Typen, Botox® (Allergan Inc.) und Dysport® (Ipsen Ltd.) werden aktuell mit guter fokaler Wirksamkeit und funktioneller Relevanz für Kinder mit Zerebralparese eingesetzt. Die beiden Präparate unterscheiden sich in der molekularen Zusammensetzung und den Begleitproteinen sowie im Herstellungsprozeß. Zur Bestimmung der biologischen Aktivität bestehen verschiedene Methoden (Aoki 2001; Rosales et al. 2006). Diese biologischen und pharmakologischen Unterschiede können sich bei Kindern mit Zerebralparese in relevanten Auswirkungen in der klinischen Anwendung zeigen. Es existiert kein fester Umrechnungsfaktor zwischen den Präparaten. Die Dosierung muss jeweils unabhängig für jeden Patienten individuell berechnet werden (Heinen et al. 2006 a). Die Autoren des Konsensuspapiers „Botulinumtoxin für Kinder mit Zerebralparesen“ geben für das Präparat Botox® eine sichere Spanne von 6-25 U/kg Körpergewicht an und eine Gesamtdosis von 400-600U. Für das Präparat Dysport® werden ein sicherer Bereich von 15-30 U/kg Körpergewicht und eine Gesamtdosis von 1000 U angegeben. Ein weiteres Botulinumtoxin A-Präparat, Xeomin®, ist seit 2005 für die Behandlung zervikaler Dystonien zugelassen und hat keine Zulassung für die Behandlung von Kindern (Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) et al. 2007).

### 1.3.6 Therapiedurchführung

Bei der Durchführung der Injektionen mit Botulinumtoxin handelt es sich um elektive und wiederholte Eingriffe. Daher sollte die Vermeidung von Schmerzen durch eine entsprechende Analgesie erfolgen. Die Art der Analgesie ist individuell zu wählen und richtet sich nach dem Alter des Patienten, der Anzahl der zu behandelnden Muskeln und den verfügbaren Möglichkeiten. Sie kann von einfacher lokaler Betäubung der Haut, z.B. durch Emla-Pflaster, über eine Sedierung bis hin zur Narkose reichen (Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) et al. 2007).

Für die Durchführung der Botulinumtoxintherapie ist eine präzise Injektionstechnik wichtig (Chin et al. 2005; Lowe et al. 2006). Die korrekte Lokalisierung des Muskels durch neurophysiologische Methoden wie Elektromyographie (EMG) oder Elektrostimulation werden in der Erwachsenenmedizin noch gehäuft eingesetzt. In der Behandlung von Kindern wurden diese Verfahren inzwischen durch die Sonographie abgelöst.

Chin et al. beschreiben bei der Lokalisation der Muskeln durch alleiniges Tasten einen Anteil von falsch platzierten Injektionen von 22% (im Musculus Gastrocnemius) bis zu 88% (im Musculus tibialis posterior) (Chin et al. 2003). In einer Studie bei erwachsenen Patienten wurde gezeigt, dass geübte Neurologen ohne zur Hilfenahme der Elektromyographie die Zielmuskeln in 63% verfehlten (Molloy et al. 2002). Elektromyographie und Elektrostimulation sind eine wertvolle Hilfe bei der richtigen Lokalisation der Botulinumtoxin-Injektionen (Wissel et al. 2003). Diese Methoden sind allerdings zeitaufwändig, schmerzhaft und erfordern die Mitarbeit des Patienten. Daher sind sie für Kinder nicht gut geeignet. Mit Hilfe der Sonographie können Muskeln schnell und sicher gefunden werden (5 Sekunden für oberflächlich gelegene, 30 Sekunden für tiefer gelegene Muskeln). Es handelt sich um ein schmerzfreies Verfahren, das keiner Mitarbeit seitens des

Patienten bedarf und damit eine Narkose oder Sedierung zulässt. Berweck et al. empfehlen die sonographiegesteuerte Injektion von Botulinumtoxin für eine präzise anatomische Lokalisation. Sie führten um die 20.000 ultraschallgesteuerte Injektionen durch und konnten zeigen, dass dadurch eine präzisere und differenzierte Platzierung im gewünschten Muskel möglich ist. Fehlplatzierte Injektionen, wie zum Beispiel subkutane, intravaskuläre oder zu tief sitzende Injektionen können so vermieden werden. Dies ist gerade bei der Zielgruppe der Kinder mit infantiler Zerebralparese, also auch bei sehr jungen Kindern oder Kindern mit atrophierten Muskeln (im Rahmen der Spastik) wichtig. Das differenziertere und gezieltere Auswählen von Lokalisationen verringert die Fehlerquote durch falsch platzierte Injektionen und damit ein Nichtansprechen der Therapie infolgedessen.

Die ultraschall-gesteuerte Identifizierung des zu injizierenden Muskels ist einfach, schnell, schmerzfrei, präzise und nahezu in jeder Klinik verfügbar (Berweck et al. 2002; Westhoff et al. 2003; Berweck et al. 2004; Schroeder et al. 2006).

### 1.3.7 Therapieevaluation

Um den Erfolg der Behandlung messen zu können, ist die Definition eines Therapieziels wichtig (s.o.).

Zur Evaluation der Therapie können verschiedene Messinstrumente verwendet werden. Dabei kommen klinische und apparative Verfahren in Betracht. Neben einfachen klinischen Tests wie zum Beispiel der Gelenkwinkelmessung, dem Duncan-Ely- oder dem Phelbs-Gracilis-Test kommen Meßsysteme wie die modifizierte Ashworth- oder Tardieu-Skala zum Einsatz. Der Phelbs-Gracilis-Test dient dem Nachweis der Beteiligung des Musculus Gracilis an einer Adduktorensplastik. Dafür wird dem in Bauchlage befindlichen Patienten bei abduzierter Hüfte und gebeugtem Knie passiv das Knie gestreckt. Kommt es dabei zu einer Adduktion der Hüfte, liegt eine Kontraktur des Musculus gracilis vor (Reichel 2004). Beim Duncan-Ely-Test befindet sich der Patient ebenfalls in Bauchlage. Kommt es bei der passiven Knieflexion zu einer Anhebung des Beckens, so liegt eine Kontraktur des Musculus rectus femoris vor (Reichel 2004). Die modifizierte Ashworth-Skala ist eine Beurteilung des geschwindigkeitabhängigen Widerstandes entsprechender Muskelgruppen bei passiver Bewegung. Die modifizierte Tardieu-Skala misst das Bewegungsausmaß mit einer geschwindigkeitsabhängigen Bewegungskomponente. Dabei wird die Reaktion der Muskeln auf Dehnung bewertet sowie der geschwindigkeitsabhängige Widerstand anhand zweier Geschwindigkeiten. Beide Bewertungsmethoden sind Ordinalskalen (Döderlein 2007).

Ein weiteres wichtiges Instrument zur Beurteilung der Spastik und des Therapieerfolges ist die GMFCS (s.o.). Die dreidimensionale Ganganalyse ermöglicht eine objektive Gangbeurteilung (Desloovere et al. 2001; Metaxiotis 2002; Molenaers et al. 2006).

Um individuelle Therapieziele herauszufinden, die für den Alltag der Patienten wichtig sind, und deren Erreichen zu überprüfen, eignet sich der Canadian Occupational Performance Measure (COPM). Bei diesem Messinstrument werden die alltagsrelevanten Probleme für jeden Patienten individuell und konkret formuliert und nach Wichtigkeit (aus Sicht des Patienten) geordnet. Für jedes der Probleme wird ein Ausführungswert und ein Zufriedenheitswert ermittelt und von diesen aktuellen Werten der Mittelwert bestimmt. Nach einem definierten Zeitraum von zwei bis drei Monaten Therapie werden erneut Ausführungswert und Zufriedenheitswerte bestimmt und deren Mittelwerte festgestellt. Dadurch lassen sich sowohl die Veränderung in der Ausführung der vorher benannten motorischen Probleme als auch die Zufriedenheit der Patienten direkt vergleichen. Dies ermöglicht ein genaueres Erkennen der Bedürfnisse des Patienten und die bessere Anpassung der Therapie an diese (Law et al. 1990; Carswell et al. 2004; Colquhoun et al. 2012).

### 1.3.8 Erreichen der Therapieziele

Grundsätzlich ist vor jeder neuen Botulinumtoxin-Injektion zu klären, ob die Behandlung fortgesetzt oder beendet werden soll. Dabei sprechen eine unter der Therapie verbesserte Funktion, eine verbesserte Stellung der Extremitäten oder verminderte Schmerzen bzw. größeres Wohlbefinden für ein Fortsetzen der Therapie. Beendet werden sollte die Behandlung im positiven Sinne bei einem fortbestehenden Behandlungserfolg auch ohne weitere Injektionen. Ebenfalls beendet werden sollte die Therapie, wenn kein wesentlicher Zugewinn des Behandlungserfolges zu verzeichnen ist, bei inakzeptablen Nebenwirkungen, bei sekundärem Nichtansprechen oder wenn die Therapie mittels chirurgischer Maßnahmen weitergeführt werden soll.

In Langzeitbeobachtungen erreichten 75% der Patienten das vereinbarte Therapieziel (Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) et al. 2007). Inzwischen gibt es diverse Studien über die Wirkung von Botulinumtoxin A auf die motorische Funktion bei Kindern mit Zerebralparese. Einige Studien konnten keinen signifikanten Therapieerfolg für Botulinumtoxin beschreiben (Koog und Min 2010; Ryll et al. 2011). Die meisten der Studien konnten aber einen signifikanten Behandlungserfolg nachweisen (Boyd und Hays 2001; Molenaers et al. 2006; Desloovere et al. 2007; Hoare et al. 2010; Molenaers et al. 2010; Coutinho dos Santos et al. 2011). Koman et al. untersuchten in einer Multicenterstudie mit 9 Zentren und insgesamt 207 Patienten die Sicherheit und die Wirksamkeit von Botulinumtoxin A bei Kindern mit fokaler Spastik im Musculus Soleus und Musculus Gastrocnemius. 75% der Patienten führten die Therapie für mindestens ein Jahr durch. Gelenkstellung und Gangbild verbesserten sich deutlich und mit der Behandlungsdauer zunehmend bei 58% der Patienten (Koman et al. 2001).

### 1.3.9 Alter bei Beginn der Therapie

Die vorliegenden Studien beschreiben bei kleineren Kindern (jünger als 6 Jahre) einen besseren Therapieerfolg als bei Kindern, die älter als 6 Jahre sind (Reichel 2004).

Aufgrund des Wirkmechanismus von Botulinumtoxin und anhand von funktionellen und klinischen Aspekten ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse besser werden, je früher man die Therapie beginnt (Cosgrove et al. 1994).

Sowohl bei gesunden Kindern, als auch bei Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen entwickelt sich der wesentliche Teil der motorischen Entwicklung und des Gehen-Lernens innerhalb der ersten 6 Lebensjahre (Rosenbaum et al. 2002). Daher wird postuliert, dass der optimale Zeitpunkt zur Behandlung einer Spastik in den ersten 6 Jahren liegt, bevor diese Entwicklung abgeschlossen ist. Durch diese frühe Intervention lässt sich für die motorische Entwicklung des Kindes das gesamte Potential ausschöpfen und das bestmögliche Therapieergebnis erreichen (Berweck und Heinen 2004). Molenaers et al. empfehlen, chirurgische Maßnahmen möglichst erst nach der Ausreifung des Gangbildes durchzuführen und bis dahin konservative Behandlungsmethoden, wie zum Beispiel Botulinumtoxin in Verbindung mit Krankengymnastik und Orthesen, anzuwenden (Molenaers et al. 2004).

## 1.4 Habituelle Spitzfuß

Kinder mit Spitzfuß treten mit dem Vorfuß auf. Die Zehen liegen dabei flach auf dem Boden. Man spricht auch von Zehen- oder Zehenspitzenengang (Weber 1978). Um einen idiopathischen oder habituellen Spitzfuß handelt es sich, wenn nach ausführlicher Anamnese, klinischer und apparativer Diagnostik keine organische Ursache für den Zehengang zu finden ist. Damit ist der habituelle Spitzfuß eine Ausschlussdiagnose (Shulman et al. 1997; Sala et al. 1999; Tidwell 1999). Viele der Kinder mit habituellem Spitzfuß können im Laufe der Zeit ein normales Gangbild entwickeln (Tidwell 1999). Der Zehengang wird als vorübergehend und physiologisch beschrieben bei Kindern, die gerade das Laufen lernen (Weber 1978; Furrer und Deonna 1982). Innerhalb von drei bis sechs Monaten legen sie den Zehengang ab und entwickeln ein normales Gangbild (Tachdijan 1972). Basierend darauf beschreiben einige Autoren den habituellen Spitzfuß als normales Übergangsstadium, in dem diese Kinder länger verbleiben (Weber 1978; Furrer und Deonna 1982; Caselli et al. 1988). Gangstudien zeigen allerdings, dass das frühe Gangmuster von Kindern gekennzeichnet ist durch einen initialen Bodenkontakt des ganzen Fußes oder der Ferse. Während des zweiten Lebensjahres entwickelt sich dann der Fersen-Zehen-Gang (Burnett und Johnson 1971; Statham und Murray 1971; Sutherland et al. 1980; Katz und Mubarak 1984). Daher ist zu bezweifeln, dass es sich beim habituellen Spitzfuß um das Beibehalten eines normalen Übergangsstadiums handelt (Shulman et al. 1997; Sala et al. 1999).

In der Literatur wird bei Kindern mit habituellem Spitzfuß eine Kontraktur der Wadenmuskeln mit verkürztem Sehnenanteil sowie einem weit nach distal reichenden Muskelbauch beschrieben (Hall et al. 1967). Ob diese Achillessehnenverkürzung Folge oder Ursache des Zehenganges ist, ist letztlich unklar (Furrer und Deonna 1982; Sala et al. 1999). Das heißt, man kann nicht sagen, wie häufig Kinder den habituellen Zehengang ablegen und in ein normales, reifes Gangbild wechseln bzw. wie häufig sich Kontrakturen entwickeln, die zu einem muskulären Spitzfuß und damit zu einer Persistenz des Zehenganges führen (Stricker und Angulo 1998).

Bei der Hälfte aller betroffenen Kinder besteht eine positive Familienanamnese. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen (Hicks et al. 1988). Weiterhin bestehen bei ca. 50% der Kinder mit habituellem Spitzfuß Wahrnehmungsstörungen oder Verhaltensauffälligkeiten (Gormley et al. 1997).

Fraglich ist, ob Lauflernhilfen wie das sogenannte „Gehfrei“, die früh eingesetzt werden, einen Anteil an der Entstehung des habituellen Spitzfußes tragen. In einigen Ländern, wie z.B. Kanada sind diese Lauflernhilfen aufgrund der Unfallgefahr verboten. Durch diese Gehhilfen wird den Kindern zu früh auf die Füße geholfen und fraglich die pathologische Spitzfußhaltung verstärkt oder erst hervorgerufen. Im *European Journal of Paediatric Neurology* beschrieben Engelbert et al. 2 Kinder mit der Frage nach Beeinflussung der motorischen Entwicklung durch eine solche Lauflernhilfe. Die beiden Kinder benutzten ein „Gehfrei“ in der Zeit des Laufens. Es konnte eine verzögerte und unharmonische motorische Entwicklung beschrieben werden. Kontrakturen in der Wadenmuskulatur sowie die Entwicklung eines habituellen Spitzfußes mit der Konsequenz einer operativen Achillessehnenverlängerung werden ursächlich dem Gebrauch solcher Lauflernhilfen in oder vor der Phase des eigentlichen Laufens zugeschrieben. Abgesehen von der Unfallgefahr sollte daher der Gebrauch von Lauflernhilfen verboten werden (Engelbert et al. 1999).

Bei einem habituellen Spitzfuß über das 3. Lebensjahr hinaus oder mit beginnenden strukturellen Veränderungen ist die Indikation zur Therapie gegeben. Auch der ungewisse Spontanverlauf spricht eher für eine Therapie (Eastwood et al. 1997; Policy et al. 2001). Dabei richtet sich die Form der Therapie nach der passiven Ausgleichbarkeit der Deformität. Beim habituellen Spitzfuß ohne Wadenmuskelverkürzung kann eine Botulinumtoxin A-Therapie mit Injektionen in den M. triceps surae durchgeführt werden oder eine vierwöchige

Unterschenkelgipsbehandlung (Brouwer et al. 2000). Gute Ergebnisse werden auch durch die Kombination dieser beiden Methoden erreicht (Gormley et al. 1997). Bei bereits vorliegender struktureller Wadenmuskelverkürzung ist meist eine operative Therapie in Kombination mit Orthesen oder Nachtlagerungsschienen notwendig (Döderlein et al. 2004).

## 1.5 Fragestellung in der vorliegenden Arbeit

In dieser Arbeit sollen Wirksamkeit und Elternbewertung der Therapie mit Botulinumtoxin A bei Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen dargestellt werden. Es soll geprüft werden, ob die funktionale Multileveltherapie einer lokalen, auf einen Muskel bezogenen Therapie überlegen ist. Die aktuelle Datenlage beschreibt, dass eine Botulinumtoxintherapie bei Kindern < 6 Jahre erfolgreicher ist als bei älteren Kindern. Daher wird diesen publizierten Daten besondere Beachtung geschenkt und der Effekt des Alters der Kinder zu Beginn der Therapie auf den Therapieerfolg betrachtet und geprüft.

Des Weiteren wird die Botulinumtoxinwirkung bei nicht hirnorganisch bedingter Tonuserhöhung ohne Pyramidenbahnläsion am Beispiel des habituellen Spitzfußes beschrieben.

Als prospektiver Anteil der Studie wird eine modifizierte Version des Canadian Occupational Performance Measure (COPM) angewendet. Diese Form der Auswertung des Behandlungserfolges könnte eine noch individuellere und an den tatsächlich alltagsrelevanten Problemen der einzelnen Patienten orientierte Therapie ermöglichen. Dabei werden die für den Patienten relevanten Probleme exakt dargestellt und als Therapieziele definiert. Der Therapieerfolg wird im Verlauf gemessen anhand der tatsächlich möglichen Ausführung der als Problem benannten motorischen Aufgabe und der Zufriedenheit des Patienten bzw. dessen Eltern.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden Kinder mit spastischen Bewegungsstörungen, bei denen eine Botulinumtoxintherapie durchgeführt wurde, retrospektiv analysiert. Die Auswertung erfasst Kinder, die in dem Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2009 in der Abteilung für Neuropädiatrie des Klinikums Kassel (Direktor: Prof. Dr. med. B. Wilken) behandelt wurden. Dabei handelte es sich um Kinder mit infantilen zerebralen Bewegungsstörungen verschiedenen Ausmaßes, insbesondere Spastik, sowie Kinder mit habituellem Spitzfuß. Die ätiologische Abklärung beinhaltete eine ausführliche Anamnese, klinische Untersuchung sowie eine zerebrale Magnetresonanztomographie, Elektroencephalogramm, neurophysiologische Untersuchungen und laborchemische Diagnostik inklusive genetischer Diagnostik und Stoffwechselfdiagnostik. Das diagnostische Spektrum wurde für jeden Patienten individuell angepasst, so dass nicht bei jedem Patienten alle Untersuchungen durchgeführt wurden. Eingeschlossen wurden sowohl Kinder mit bis zu diesem Zeitpunkt abgeschlossener als auch mit darüber hinaus fortlaufender Botulinumtoxintherapie. Alle anderen Therapien, die diese Kinder erhielten, wie zum Beispiel Physiotherapie oder eine medikamentöse, antikonvulsive Therapie wurden unverändert fortgesetzt.

Die Patienten wurden nach den behandelten Körperregionen in verschiedene Therapiegruppen eingeteilt. Neben der Behandlung einzelner Muskelgruppen wie Adduktoren, Hüftbeuger, Knie, Arm oder der Spitzfußbehandlung (M. gastrocnemicus, M. soleus) wurde bei einem Teil der Patienten eine Multileveltherapie durchgeführt. Als Multileveltherapie ist definiert, dass mindestens zwei Muskelgruppen, die zu unterschiedlichen Bewegungen über zwei Gelenke führen, behandelt werden. Im Rahmen der Spitzfußtherapie wurden neben dem spastischen Spitzfuß auf dem Boden einer zerebralen Bewegungsstörung Kinder mit habituellem Spitzfuß einbezogen.

Insgesamt wurden 196 Kinder mit spastischen Bewegungsstörungen in der Abteilung Neuropädiatrie des Klinikums Kassel behandelt. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 111 Jungen und 85 Mädchen zusammen. Das mittlere Alter betrug 8,3 Jahre mit einer Spannweite von 8 Monaten bis maximal 29 Jahren.

Anhand der behandelten Körperregionen wurden die Patienten in Untergruppen aufgeteilt. 84 Patienten wurden der Gruppe „Multilevel“ zugeordnet, 77 Patienten gehörten der Gruppe „Spitzfuß“ an, 15 Patienten ergaben sich für die Gruppe „Arm“, 10 Patienten für die Gruppe „Adduktoren“, 3 Patienten für die Gruppe „Hüftbeuger“ und 7 Patienten für die Gruppe „Kniebeuger“. Eine Übersicht über das Patientenkollektiv geben Tabelle 2 und Abbildung 5.

	Gesamt	Multilevel	Spitzfuß	Arm	Adduktoren	Hüftbeuger	Kniebeuger
Anzahl der Patienten	196	84	77	15	10	3	7
Mittelwert Alter (Jahre)	8,3 (0,67-29)	8,7 (2-28)	6,3 (2-18)	11,4 (0,67-22)	12,5 (4-10)	13 (3-11)	12,8 (7-11)
männlich:weiblich	111:85	47:37	46:31	7:8	4:6	1:2	6:1

Tabelle 2: Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Behandlungsgruppen nach Lokalisation

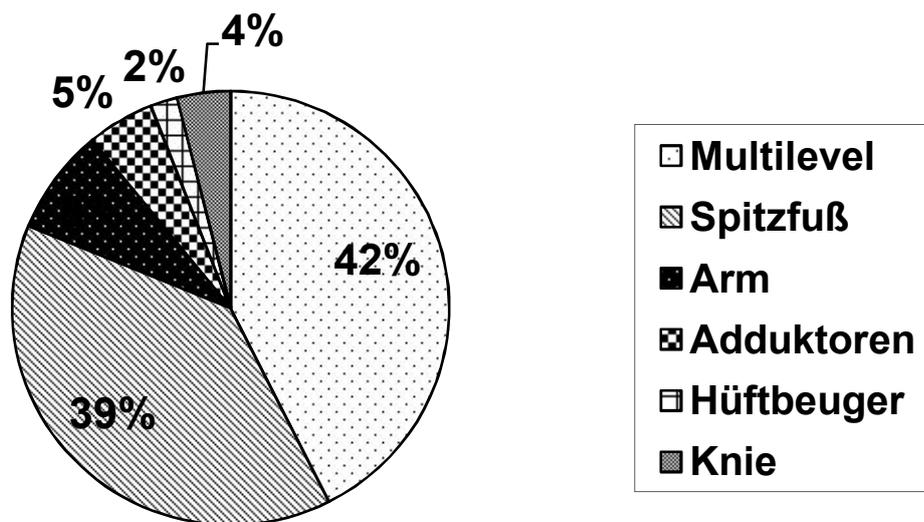


Abbildung 5: Behandlungsgruppen im Gesamtkollektiv

Die Indikation zur Behandlung mit Botulinumtoxin wurde bei Kindern mit spastischer Bewegungsstörung gestellt, bei denen nach ausführlicher Diagnostik (siehe oben) die bisherige medikamentöse und physiotherapeutische Therapie alleine nicht ausreichend war. Nach der Indikationsstellung zur Botulinumtoxintherapie wurden die Patienten bzw. deren Eltern über den off-label-use des Botulinumtoxins für die Therapie kindlicher Spastiken mit Hilfe eines speziell angefertigten Aufklärungsbogens unterrichtet und ihre schriftliche Einwilligung eingeholt (s. Anhang). Die Therapie erfolgte immer mit Botulinumtoxin A.

Bei den meisten Kindern (n=196) war als Diagnose eine infantile Zerebralparese (ICP) festgestellt worden. Die für die ICP verantwortlichen Grunddiagnosen waren in den meisten Fällen perinatale Hirnblutungen, Asphyxie, Hirntrauma und Ertrinkungsunfall. Bei einem relativ großen Anteil der Kinder mit ICP war die Grunddiagnose letztlich nicht geklärt. Weitere zur Spastik führende Diagnosen sind in Tabelle 3 dargelegt. Eine Sonderdiagnose stellt die Gruppe der Kinder mit habituellem Spitzfuß (n=9) dar.

FG/PVL	48 Pat. / 24,5%
HIE	39 Pat. / 19,9%
Fehlbildungen	6 Pat. / 3,1%
erworbene Hypoxie	19 Pat. / 9,7%
Perinatale Arteria cerebri media Inarkte	14 Pat. / 7,1%
sonstige	23 Pat. / 11,7%
ungeklärte Erkrankungen	38 Pat. / 19,4%
habitueLLer Spitzfuß	9 Pat. / 4,6%

*Tabelle 3: Grunddiagnosen im Gesamtkollektiv, n=196*

*FG=Frühgeburtlichkeit, PVL=periventrikuläre Leukomalazie, HIE=hypoxisch-ischämische Enzephalopathie,*

*Sonstige: z.B.: Rett-Syndrom (5), Ertrinkungsunfälle (2), Leukodystrophie (1), verschiedene Syndrome (6), Arthrogryposis (1), Stoffwechselerkrankungen (2), neurodegenerative Erkrankungen (4)*

## **2.2 Behandlung**

Die Behandlung der Patienten erfolgte ambulant, je nach Bedarf in regelmäßigen Abständen von mehreren Wochen bis zu einigen Monaten. Für jeden Patienten wurde vor Beginn der Therapie gemeinsam mit den Eltern ein Therapieziel definiert, welches regelmäßig vor jeder neuen Botulinumtoxininjektion reevaluiert und bei Bedarf neu definiert wurde.

Vor jeder Injektion wurde eine ausführliche Untersuchung durch einen Kinder- und Jugendarzt mit Schwerpunkt Neuropädiatrie und einen Physiotherapeuten durchgeführt und die Untersuchungsergebnisse auf speziellen Untersuchungsbögen dokumentiert (s. Anhang). Auf diesen Bögen wurden allgemeine Daten erfasst, wie die durchgeführte Therapieform, die bisher behandelten Muskeln, die Indikation zur Therapie, die Anzahl der bisher durchgeführten Therapien sowie Hilfsmittelversorgungen und weitere Therapien. Weiterhin wurde auf den Bögen das Ausmaß der Bewegungsstörung klassifiziert. Dazu erfolgte die Einteilung nach GMFCS-Klassifikation (s.u.) und darüber hinaus wurde das definierte Therapieziel besprochen und dokumentiert. Im Anamneseteil des Auswertungsbogens erfolgten Angaben zu Schwangerschaft und Geburt, zu Meilensteinen der Entwicklung, wie z.B. freies Sitzen, zur bevorzugten Fortbewegungsart innerhalb und außerhalb der Wohnung sowie zu Gehstrecke und Gehdauer. Der letzte Teil des Bogens beinhaltete den Untersuchungsbefund mit Beurteilung des Muskeltonus, der Sitzposition und der Handmotorik und -koordination.

Die Injektionen wurden entsprechend der internen Qualitätsmerkmale immer ultraschallgesteuert mit oder ohne Sedierung oder Lokalanästhesie durchgeführt. Die Lokalanästhesie erfolgte mit Emlaplastern 20% (25mg Lidocain und 25mg Prilocain in 1g,

Astra Zeneca, Wedel, Deutschland). Sedierungen wurden mit Dormicum und Ketanest durchgeführt. Die Ultraschalluntersuchung erfolgte mit einem Gerät der Firma GE (General Electric, Fairfield, Connecticut, USA) mit einem 7,5 MHz Linearschallkopf.

Für jeden Patienten wurde ein Injektionsprotokoll (s. Anhang) angelegt. Hier wurde das verwendete Präparat (Botox®, Dysport®) erfasst und vermerkt, in welche Muskeln an welchem Termin injiziert wurden. Weiterhin wurde die entsprechende Dosis pro Muskel notiert. Außerdem wurde für jeden Patienten eine Botulinumtoxin-Chronik angelegt (s. Anhang), die auf einen Blick Anzahl der Behandlungen, Präparat und verwendete Einheiten verdeutlicht.

Die verwendeten Botulinumtoxin-A-Präparate waren Botox® (Pharm-Allergan, Ettlingen, Germany) und bei 5 Patienten Dysport® (IPSEN PHARMA, Ettlingen, Germany). Botox® wurde zur Injektion verdünnt mit 2 ml 0,9%iger Natrium-Chlorid-Lösung. Dysport® liegt bereits in Durchstechflaschen mit je 500 Einheiten fertig in Lösung vor.

Zur Injektion wurden 27G x 11/2 Kanülen der Firma Braun, Melsungen, Deutschland, verwendet. Die Dosis an Botulinumtoxin wurde pro Muskel gewählt, die Gesamtdosis spielte dabei eine untergeordnete Rolle. Beim Botox® wurde eine Dosis von 15-25 Einheiten pro Muskel für kleine Muskeln und von 30-40 Einheiten pro Muskeln für große Muskel verabreicht, beim Dysport® lag die Dosis zwischen 39 und 300 Einheiten.

## 2.3 Definitionen des Behandlungserfolges

Um den Therapieerfolg zu messen wurden vorab Therapieziele mit den Eltern vereinbart und schriftlich dokumentiert, die Eltern bekamen Fragebögen mit dem Therapieziel für sich und die behandelnden Physiotherapeuten mit nach Hause mit der Bitte diese 4 Wochen nach erfolgter Injektion auszufüllen. Die Frist von 4 Wochen wurde wegen des maximalen Wirkeintritts nach 4 Wochen so gewählt.

Es wurde dann das Gesamtkollektiv der Patienten als auch die verschiedenen Untergruppen betrachtet. Die Untergruppen gliederten sich nach der Lokalisation der behandelten Muskelgruppen in Patienten mit Multileveltherapie, Hüftbeugespastik, Adduktorenbehandlung, Behandlung der Kniebeugemuskulatur, der Armmuskulatur und Patienten mit Spitzfuß. Die meisten Patienten erhielten eine Multileveltherapie.

Für jeden Patienten wurde vor Beginn der Therapie zusammen mit den Eltern und gegebenenfalls den Patienten selbst ein Therapieziel festgelegt. Dieses Therapieziel konnte während der Behandlung je nach klinischer Situation, z. B. bei funktionellen Verbesserungen, verändert und umformuliert werden. Der Behandlungserfolg wurde definiert über das Erreichen des vereinbarten Therapieziels.

Um den Behandlungserfolg abzubilden, wurden die Patienten der verschiedenen Behandlungsgruppen in drei Untergruppen eingeteilt: die Patienten mit aktuell noch fortgesetzter Therapie (*fortgesetzt*), die Patienten, die die Therapie mit einem Behandlungserfolg, also mit dem Erreichen des Therapieziels, beendet hatten (*beendet positiv*) und die Patienten mit nicht erfolgreich beendeter Therapie (*beendet negativ*). Dabei wurden die Gruppen fortgesetzt und beendet positiv als erfolgreiche Therapie gewertet, während die Gruppe beendet negativ als nicht erfolgreich gewertet wurde.

Als wichtigstes Kriterium wurde die Bewertung der Eltern zusammen mit der Einschätzung der behandelnden Ärzte gewertet. Aufgrund der hohen Wertigkeit der Einschätzung der behandelnden Ärzte bezüglich des Therapieerfolges wurde zum Beispiel die Therapie von Kindern, die die Therapie fortsetzten prinzipiell als erfolgreich bewertet, auch wenn die Eltern angaben, das Therapieziel nicht erreicht zu haben. Dies begründete sich darin, dass die

Therapie bei negativer Bewertung der Eltern und der behandelnden Ärzte nicht fortgesetzt würde. Das heißt, bei generell positiver Bewertung der Ärzte wurde die Therapie trotz kritischer Bewertung durch die Eltern fortgesetzt, sofern die Eltern der Fortsetzung der Therapie zustimmten, und war dann (zumindest vorläufig) als erfolgreich zu werten.

## 2.4 Instrumente zur Bewertung des Behandlungserfolges

### 2.4.1 Gelenkwinkel im oberen Sprunggelenk

Die muskuläre Hyperaktivität als Ausdruck der Spastik wurde anhand der modifizierten Tardieu-Skala bewertet. Diese beinhaltet im Gegensatz zur ursprünglichen Tardieu-Skala, bei der noch eine dritte, beim Fallenlassen der Extremität durch die Schwerkraft entstehende Geschwindigkeit gemessen wird (Tardieu et al. 1954) nur zwei Dehnungsgeschwindigkeiten. Diese sind V1 – so langsam wie möglich und V2 – so schnell wie möglich. Es werden die Bewegungsausmaße der entsprechenden Gelenke bei langsamer (V1) und schneller (V2) passiver Bewegung erfasst. Tritt durch eine schnelle passive Bewegung einer Extremität nach anfänglich fehlender oder nur geringer Tonuserhöhung ein plötzlicher Widerstand (oft in Verbindung mit einem Klonus) auf, spricht man von einem *catch*. Dieser plötzlich einsetzende Widerstand beschreibt als Zeichen muskulärer Hyperaktivität das Ausmaß der Spastik. Je hyperaktiver der Muskel ist, also je größer die Spastik, desto früher tritt der „catch“ ein. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gelenkwinkeln gibt Hinweis auf eine dynamische Verkürzung des Muskels (Döderlein 2007). Der dynamische Anteil der Bewegungseinschränkung lässt sich gut durch eine Therapie mit Botulinumtoxin beeinflussen. Je größer der Unterschied der Gelenkwinkel zwischen V1 und V2 ist, desto größer ist die dynamische Verkürzung des Muskels, und desto erfolgreicher ist die Botulinumtoxintherapie (Heinen und Fietzek 2001).

In dieser Untersuchung wurde die Winkelgröße, bei der das Gelenk nach den beiden Dehnungsgeschwindigkeiten V1 und V2 verbleibt jeweils gemessen. Dabei wurden die Abduktion im Hüftgelenk bei gestrecktem und flektiertem Knie zur Beurteilung der Adduktoren gemessen, der dynamische Poplitealwinkel (s. unten) zur Beurteilung der ischiokruralen Muskulatur und die Dorsalextension im oberen Sprunggelenk unter Knieextension und Knieflexion zur Beurteilung des Spitzfußes. Die wichtigste Gruppe stellte dabei die Winkelmessungen im oberen Sprunggelenk zur Beurteilung der Kinder mit Spitzfuß dar. Die Gelenkwinkel wurden vor Beginn der Botulinumtoxintherapie und unmittelbar vor jeder neuen Injektion von Botulinumtoxin auf diese Weise gemessen (s. Anhang). Anhand des Vergleichs der im Verlauf gemessenen Winkelgrößen und des „catch“ konnte der lokale Effekt der durch das Botulinumtoxin hervorgerufenen Muskeltonussenkung beurteilt und verglichen werden.

### 2.4.2 Klinische Tests

Zur Beurteilung der Adduktoren wurde neben der Geschwindigkeitswinkel V1 und V2 bei der Abduktion im Hüftgelenk (s. oben) der maximale Knieabstand (in cm) bei gestrecktem Bein gemessen. Diese Messungen wurden vor Therapiebeginn mit Botulinumtoxin und vor jeder

neuen Injektion vorgenommen um den Therapieerfolg bei Kindern mit Botulinumtoxinbehandlung im Bereich der Adduktoren und auch bei Kindern, die eine Multileveltherapie erhielten, beurteilen zu können.

Um den Therapieeffekt an der ischiokrurale Muskulatur beurteilen zu können, wurde der dynamische Poplitealwinkel unter langsamer (V1) und schneller (V2) passiver Bewegung gemessen. Dabei wurde unter gebeugtem Hüftgelenk das Kniegelenk gestreckt und damit das Ausmaß einer Verkürzung der Kniebeugemuskulatur (ischiokrurale Muskulatur) deutlich gemacht. Auch diese Winkelmessung wurde vor Beginn der Botulinumtoxintherapie und vor jeder neuen Injektion vorgenommen um den Therapieeffekt des Botulinumtoxins bei Kindern mit Spastik im Bereich der Kniebeugemuskulatur sowie bei Kindern mit Multileveltherapie beurteilen zu können.

Ein weiteres Testverfahren stellte der Thomas-Test dar. Dabei wurde der Poplitealwinkel bei gegenseitiger Hüftbeugung geprüft. Dies verhinderte eine kompensatorische Lordosierung der Lendenwirbelsäule und zeigte den Anteil einer möglichen Beckenvorkeilung an der Verkürzung der Kniebeugemuskulatur. Bei verbesserter Kniestreckung in diesem Test war eher von einer Verkürzung der Hüftbeugemuskulatur als der Kniebeuger auszugehen (Thompson und Baker 2001).

Der Duncan-Ely-Test prüft Hüftbeugekontrakturen über die Bestimmung des Grades der Streckung des M. rectus femoris. Dabei wurde in Bauchlage eine passive Knieflexion durchgeführt. Ein Abheben des Beckens von der Unterlage zeigt eine Verkürzung des M. rectus femoris (Reichel 2004).

Der Phelps-Gracilis-Test zeigte eine mögliche Kontraktur oder Spastik im M. gracilis. In Bauchlage wurde eine Abduktion des Hüftgelenkes sowie eine 90° Flexion des Kniegelenkes eingestellt. Kam es bei der folgenden Knieextension zu einer Adduktion im Hüftgelenk, sprach dies für eine Kontraktur oder Spastik im Hüftgelenk (Reichel 2004).

Im Bereich des oberen Sprunggelenkes wurde neben der langsamen (V1) und der schnellen (V2), passiven Dorsalextension unter Knieflexion und –extension (s. oben) auch die aktive Dorsalextension zur Beurteilung einer Spitzfußhaltung herangezogen. Weiterhin wurde eine Einwärtsdrehung des Fußes vermerkt.

Bei allen gehfähigen Kindern wurde das Gangbild (unter freiem oder gehaltenem Gehen) beobachtet und dokumentiert, insbesondere wurde darauf geachtet, welcher Teil des Fußes belastet wurde, ob eine Innenrotation beim Gehen vorlag oder sonstige Besonderheiten vorlagen. Dies wurde auf den Bögen zum Gelenkstatus als Freitext erfasst.

### 2.4.3 Fragebögen

Es erfolgte eine Evaluation des Therapieerfolges durch sowohl an die Eltern als auch an die behandelnden auswärtigen Physiotherapeuten gerichtete Fragebögen (s. Anhang). Hier erfolgte eine Bewertung des Therapieerfolges und der Durchführungsqualität. Die Bewertung des Therapieerfolges durch Eltern und behandelnde Physiotherapeuten, die den Patienten gut kennen und beurteilen können, war ein wichtiges Messkriterium für die Beurteilung des Therapieeffektes.

Dabei wurde mit Hilfe der an die Eltern adressierten Fragebögen der Therapieerfolg hinsichtlich des Erreichens des gemeinsam definierten Therapieziels und der Erfüllung der Therapieerwartungen geprüft. Weiterhin war die Durchführungsqualität zu bewerten und die Eltern sollten angeben, ob sie bestehende Fragen klären konnten. Abschließend wurde nach Vorschlägen zur Therapieveränderung gefragt und danach, ob die Eltern die Botulinumtoxinbehandlung weiterempfehlen würden.

In den Fragebögen der Physiotherapeuten wurden zusätzlich funktionelle Verbesserungen und die Wirkung des Botulinumtoxins auf die behandelten Muskeln sowie andere Muskeln erfasst. Auch hier wurde nach dem Erreichen des Therapieziels gefragt sowie nach möglichen Nebenwirkungen. Die Physiotherapeuten sollten ebenfalls mögliche Therapieveränderungen oder –ergänzungen nennen.

Sowohl die Elternfragebögen als auch die Fragebögen für die Physiotherapeuten wurden nach jeder Behandlung neu ausgefüllt, um den Therapieerfolg kontinuierlich zu erfassen und gegebenenfalls die Therapie anzupassen. Da das Wirkungsmaximum der Botulinumtoxininjektion vier Wochen nach der Behandlung zu erwarten ist, wurden sowohl die Eltern als auch die Physiotherapeuten gebeten, ihre Bewertungen in dieser Woche abzugeben. Dies ermöglichte eine bessere Vergleichbarkeit.

#### 2.4.4 Gross Motor Function Classification Scale (GMFCS)

Für die vorliegende Studie wurde die Gross Motor Function Classification Scale (GMFCS) zur Bewertung der motorischen Fähigkeiten verwendet (s. Einleitung). Bei diesem Verfahren werden die Kinder anhand ihrer motorischen Fähigkeiten in fünf unterschiedliche Gruppe (I-V) eingeteilt. Die Bewertung erfolgte modifiziert nach unterschiedlichen Altersstufen (0-2. Lebensjahr, 2.-4. Lebensjahr, 4.-6. Lebensjahr und 6. Lebensjahr oder älter).

Die **Gruppe I** beschreibt die Kinder mit den geringsten motorischen Einschränkungen. Diesen Kindern ist jede Bewegungsform möglich, es liegen lediglich qualitative Einschränkungen, z.B. bezüglich Koordination, Balance oder Geschwindigkeit vor.

Bei Kindern der **Gruppe II** ist freies Gehen prinzipiell möglich. Schwierigkeiten bestehen für diese Kinder bei unebenem Untergrund, Gefälle oder ungewohnter Umgebung. Treppensteigen ist mit Hilfe eines Geländers möglich.

In der **Gruppe III** bewegt sich das Kind mit Hilfsmitteln selbständig fort. Das betroffene Kind kann frei sitzen und sich frei auf dem Boden fortbewegen.

Die Kinder der **Gruppe IV** können (meist mit Unterstützung) sitzen, bei insgesamt deutlich eingeschränkter Mobilität. Sie benutzen oft einen Rollstuhl, mittels Elektro-Rollstuhl kann ein selbständiges Fortbewegen erreicht werden.

Bei Kindern der **Gruppe V** ist die willkürliche Kontrolle der Bewegungen stark eingeschränkt. Bewegungen gegen die Schwerkraft sind kaum möglich. Die funktionellen Einschränkungen im Sitzen und Stehen können auch mit Hilfsmitteln nicht vollständig kompensiert werden. Eine selbständige Fortbewegung ist nicht möglich.

Auch hier wurden die Patienten jeweils vor jeder neuen Injektion bewertet und der Ausgangswert mit dem Wert vor der letzten Injektion verglichen. Die GMFCS-Einteilung wurde für jeden behandelten Patienten vorgenommen. Eine kontinuierliche Neubewertung wurde vor allem für die Multilevel-Patienten durchgeführt, da die Methode in diesem Patientenkollektiv ein wichtiges und aussagekräftiges Messinstrument darstellt.

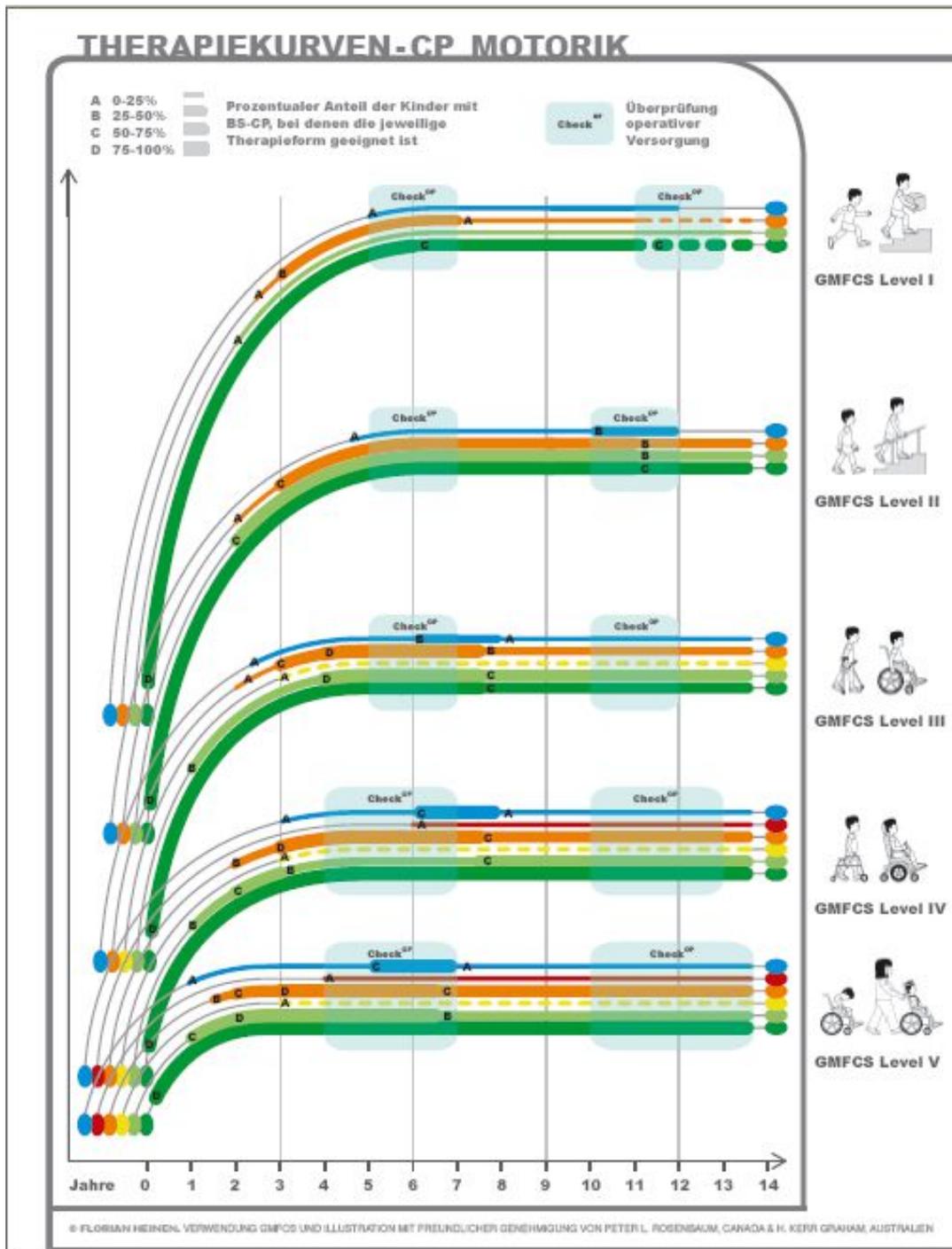


Abbildung 6: Therapiekurven und Einteilung der motorischen Fähigkeiten anhand der GMFCS. Dunkelgrün: funktionelle Therapie; hellgrün: Hilfsmittel; gelb: orale Medikamente; orange: Botulinumtoxin; rot: intrathekales Baclofen; blau: Operation (modifiziert nach Heinen et al. 2009, S. 792)

#### 2.4.5 Modifikation des Canadian Occupational Performance Measure (COPM)

Zur Beurteilung des Therapieerfolges wurde zusätzlich eine modifizierte Version des Canadian Occupational Performance Measure verwendet.

Das Canadian Occupational Performance Measure ist ein individuell einzusetzendes Messinstrument für den ergotherapeutischen Gebrauch, bei dem Veränderungen festgestellt werden, die die Patienten bezüglich ihrer Probleme in der Alltagsbewältigung im Laufe der Zeit wahrnehmen. Dabei sollen die Anliegen der Patienten in der Betätigungsperformance erkannt werden. Im Original-COPM werden die Patienten nach Alltagstätigkeiten, der Selbstversorgung, der Produktivität und der Freizeit gefragt. Der Patient soll alle Dinge nennen, die er im Alltag in diesen Bereichen tun möchte oder muss. Weiterhin soll er die Tätigkeiten für die Bereiche nennen, in deren Ausführung er zurzeit Schwierigkeiten hat. In einem zweiten Schritt wird der Patient gebeten, die Wichtigkeit jeder Tätigkeit von eins bis zehn einzustufen. Dabei bedeutet eins die niedrigste, zehn die höchste Wichtigkeit.

In der modifizierten Version wurde, im Gegensatz zum Original, die Tatsache berücksichtigt, dass es sich bei den Patienten um Kinder handelt. Es sollte einerseits die Bewertung der Kinder selbst, aber auch die ihrer Eltern einfließen. Dafür wurden die Bewertungskriterien auf den Alltag und die Betätigungsfelder von Kindern und Jugendlichen ausgelegt, um möglichst ihre Wünsche und die ihrer Eltern abbilden zu können (siehe Anhang).

Der Fragebogen beinhaltete die Bereiche Selbstversorgung, Produktivität und Freizeit. Der Bereich Selbstversorgung enthielt die Unterpunkte eigene körperliche Versorgung und Mobilität. Im Bereich der Produktivität gab es eine Untergliederung in Haushaltsführung und Spiel/Schule. Der Bereich Freizeit war unterteilt in die Unterpunkte ruhige Erholung, aktive Freizeit und soziales Leben.

Mit Hilfe dieser groben Orientierung sollten die Patienten bzw. deren Eltern vor der Injektion mit Botulinumtoxin A für sie im Alltag tatsächlich relevante Probleme für die verschiedenen Bereiche selbst formulieren.

Danach erfolgte die Bewertung der Wichtigkeit der einzelnen Probleme durch den Patienten. Mit Hilfe einer Skala von eins bis zehn, wobei zehn höchste Wichtigkeit bedeutete, wurde eine Reihenfolge für die Probleme erstellt.

Im Anschluss daran bewerteten die Patienten für jedes einzelne Problem sowohl die für sie mögliche Ausführung als auch ihre Zufriedenheit damit. Dies erfolgte erneut anhand einer Skala von eins bis zehn, wobei zehn die bestmögliche Ausführung bzw. die maximale Zufriedenheit bedeutete. Auf diese Weise wurden für jedes Problem ein Ausführungs- und ein Zufriedenheitswert bestimmt.

Im Weiteren erfolgte die Bestimmung der Gesamtausführungswerte und der Gesamtzufriedenheitswerte. Dazu wurden die Mittelwerte der Ausführungs- bzw. Zufriedenheitswerte bestimmt. Von den Patienten formulierte Ziele, die durch die Botulinumtoxin-Therapie nicht beeinflusst wurden, flossen nicht in die Bildung dieser Mittelwerte mit ein.

Nach einem gewissen Zeitintervall nach der Injektion wurde eine erneute Befragung der Patienten bzw. deren Eltern durchgeführt. Für jedes der Probleme wurden erneut ein Ausführungs- und ein Zufriedenheitswert bestimmt und im Anschluss der Gesamtausführungs- und der Gesamtzufriedenheitswert berechnet.

Dazu wurden n=10 Multilevel-Patienten ausgewählt, bei denen der Therapieeffekt prospektiv mit Hilfe dieses Messinstrumentes erfasst wurde. Die Intervalle zwischen den beiden Befragungen lagen bei 7 Patienten bei 2 Monaten, bei 2 Patienten bei 7 Monaten.

Diese Form der Evaluation ermöglicht eine sich ständig verändernde und sich den Bedürfnissen der Patienten anpassende Bewertung seiner Probleme. Der Patient ist in der Lage, selber zu benennen, welche Probleme ihn im Alltag am meisten stören, so dass an diesen gezielt gearbeitet werden kann und andere, vom Patienten als nicht so wichtig eingestufte Probleme eher in den Hintergrund treten können. Daher stellt das COPM ein lebendiges, individuelles Messinstrument dar, das eine optimale Anpassung der Therapie auf

die Bedürfnisse des Patienten ermöglicht und von dem man sich eine realistischere Abbildung der Patientenzufriedenheit verspricht, als von herkömmlichen Fragebogen.

## **2.5 Habituellem Spitzfuß**

Die Auswertung der Patienten mit habituellem Spitzfuß erfolgte beschreibend. Anhand der einzelnen Patientenakten wurden die individuellen Verläufe und Therapieerfolge dargestellt. Um die Diagnose eines habituellen Spitzfußes stellen zu können, wurden andere Ursachen für eine Spitzfußstellung, wie eine kindliche Spastik auf dem Boden einer Zerebralparese, eine Polyneuropathie, eine primäre Muskelerkrankung und Entwicklungsstörungen des zentralen Nervensystems (wie zum Beispiel ein tethered cord) ausgeschlossen. Als diagnostische Verfahren dienten dabei die klinisch-neurologische Untersuchung, elektrophysiologische Untersuchungen, Verfahren der Bildgebung wie z.B. Magnetresonanztomographie von Wirbelsäule und/oder Schädel und laborchemische Untersuchungen. Damit war der habituelle Spitzfuß eine Ausschlussdiagnose. Auch hier wurden die Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten ausgewertet.

## **2.6 Datenverarbeitung und statistische Analyse**

Die Daten wurden den Patientenakten entnommen und mit Hilfe des Computerprogramms Microsoft Excel digital dargestellt und ausgewertet sowie in Tabellen und Graphiken veranschaulicht. Zur Beurteilung statistischer Unterschiede wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Der Chi-Quadrat-Test ist ein statistischer Test für Kreuztabellen, mit dessen Hilfe geprüft werden kann, ob zwischen zwei Gruppen signifikante Unterschiede bezüglich des Ergebnisses vorliegen. Dabei werden Häufigkeitsverteilungen überprüft und getestet, ob die betrachteten Merkmale voneinander unabhängig sind. Für jeden Chi-Quadrat-Wert ergibt sich ein p-Wert, der die Signifikanz abbildet.

In dieser Studie wurde bei normalverteilten Werten ein p-Wert von  $p=0,05$  als Grenze festgelegt. Das heißt, bei einem p-Wert kleiner als 0,05 wird von einem signifikanten Unterschied gesprochen.

Die Auswahl der Testverfahren erfolgte auf der Basis einer Beratung durch die Abteilung Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen.

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 Patientenkollektiv und Therapieerfolg

Das Patientenkollektiv wurde anhand der mit Botulinumtoxin behandelten Körperregion in verschiedene Behandlungsgruppen aufgeteilt (Multilevel, Spitzfuß, Arm, Adduktoren, Hüftbeuger, Kniemusculatur)

Im Gesamtkollektiv (n=196) setzten 67 Patienten (34,2%) die Therapie fort, 68 Patienten (34,7%) hatten die Behandlung erfolgreich beendet, das heißt, das definierte Therapieziel wurde erreicht, und 61 Patienten (31,1%) waren in der Gruppe der ohne Erfolg beendeten Therapie zu finden.

In der Gruppe Multilevel (n=84) setzten 31 Patienten (36,9%) die Behandlung fort, 34 Kinder (40,5%) hatten die Therapie als positiv beendet und bei 19 Patienten (22,6%) wurde die Therapie als nicht erfolgreich beendet.

Bei den mit spastischem Spitzfuß behandelten Patienten (n=77) fanden sich in der Gruppe der fortgesetzten Therapie 22 Kinder (28,6%). Die Behandlung positiv beendet hatten 27 Patienten (35,1%), als negativ beendet hatten sie 28 Patienten (36,4%).

In der Gruppe der Patienten mit Behandlung einer Armspastik (n=15) setzten 5 Patienten (33,3%) die Behandlung fort, bei 4 Patienten (26,7%) wurde sie als positiv beendet, bei 6 Patienten (40%) als negativ.

Die im Bereich der Adduktorenspastik behandelten Patienten (n=10) fanden sich mit 6 Patienten (60%) in der fortgesetzten Therapie, ein Patient hatte die Therapie als negativ beendet und 3 Patienten (30%) als positiv.

In der Gruppe der isolierten Behandlung einer Hüftbeugekontraktur (n=3) hatte ein Patient die Behandlung erfolgreich beendet, 2 Patienten hatten die Therapie als nicht erfolgreich beendet.

Bei den an den Kniebeugern behandelten Patienten (n=7) setzten 3 die Therapie fort, ein Patient hatte die Therapie als positiv und 3 Patienten als negativ beendet.

Einen Überblick über die Therapieerfolge der einzelnen Behandlungsgruppen gibt Abb. 7.

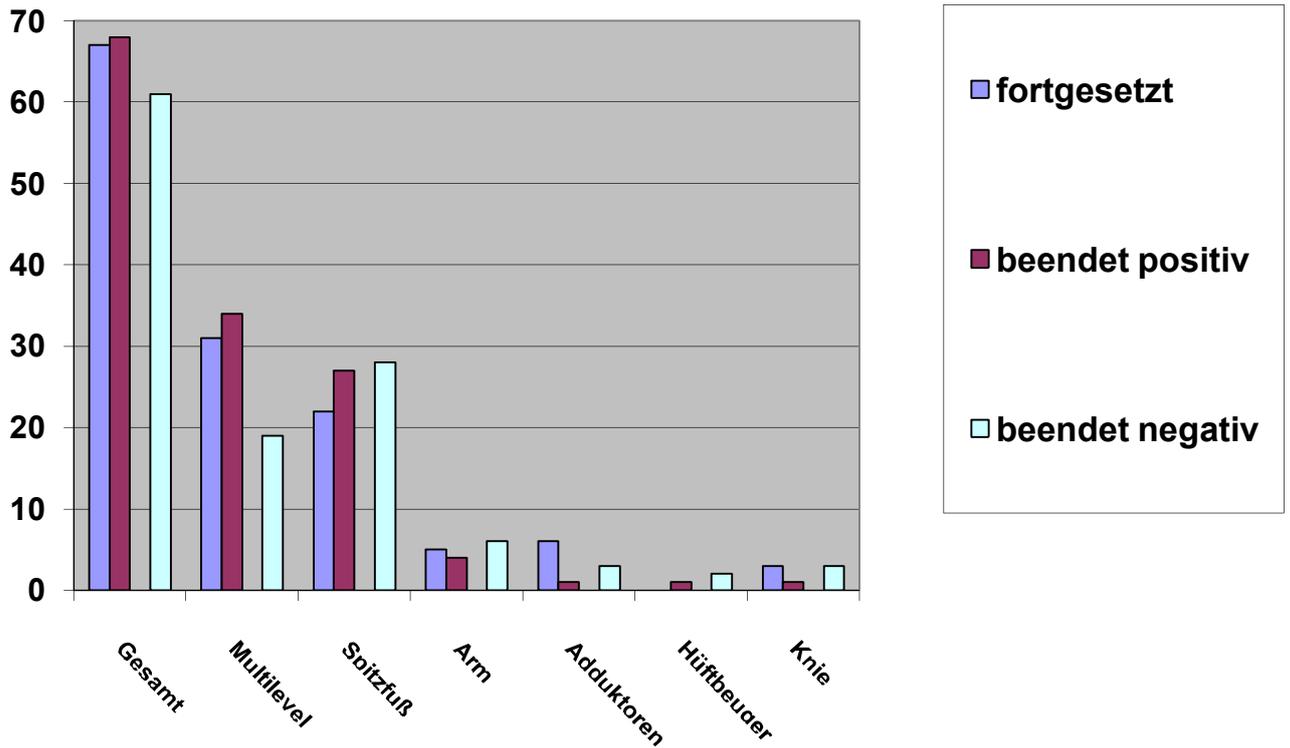


Abbildung 7: Therapieerfolge der einzelnen Behandlungsgruppen

## 3.2 Bewertungen der Eltern und Physiotherapeuten

Innerhalb der verschiedenen Gruppen (nach Lokalisation der Behandlung) und Untergruppen (Botulinumtoxintherapie fortgesetzt, positiv - oder negativ beendet) werden im Folgenden die Ergebnisse der Bewertungen der Eltern und der Physiotherapeuten dargestellt. In der Multilevel-Gruppe wird zusätzlich die GMFCS-Einteilung betrachtet. In der Spitzfußgruppe werden auch die Veränderungen der Winkelmessungen dargestellt.

Weiterhin werden die Bewertungen der Eltern und der Physiotherapeuten direkt miteinander verglichen. Dafür werden nur Patienten berücksichtigt, bei denen Bewertungen sowohl der Eltern als auch der Physiotherapeuten vorlagen. Für das Gesamtkollektiv sowie die Gruppen Multilevel und Spitzfuß wird mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests geprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Bewertungen besteht. Für die übrigen Behandlungsgruppen sowie die jeweiligen Untergruppen ist dies aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht möglich.

### 3.2.1 Gesamtkollektiv

#### 3.2.1.1 Bewertung von Eltern

Im gesamten Patientenkollektiv (n=196) wurde die Therapie bei 140 Patienten von deren Eltern bewertet. Davon sahen 75,7% (n=106) einen Therapieerfolg, während 24,3% (n=34) die Therapie als nicht erfolgreich bewerteten.

In der Gruppe der Patienten, die die Therapie fortsetzten (n=67) wurde der Therapieerfolg von 45 Eltern bewertet. Davon stuften 97,8% (n=44) die Therapie als erfolgreich ein, für die Eltern eines Patienten (2,2%) war die Therapie erfolglos.

Bei den Patienten, die die Therapie als positiv beendeten (n=68), wurde der Therapieerfolg von 62 Eltern bewertet, für 100% (n=62) war die Therapie ein Erfolg.

In der Untergruppe der negativ beendeten Therapien (n=61) wurde der Therapieerfolg von 33 Eltern bewertet, alle (100%) sahen die Therapie als erfolglos an.

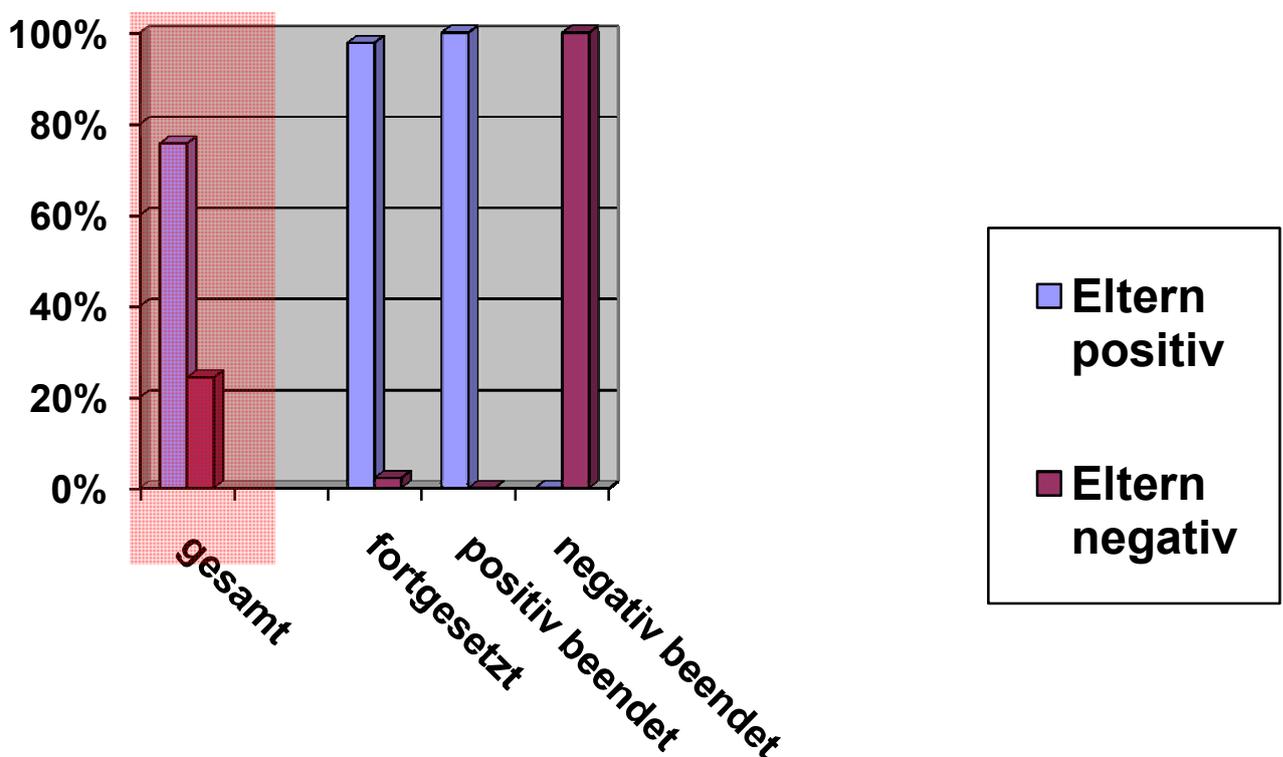


Abbildung 8: Elternbewertung im Gesamtkollektiv

### 3.2.1.2 Bewertung von Physiotherapeuten

Der Therapieerfolg wurde bei 145 Patienten von den behandelnden Physiotherapeuten bewertet. Einen Therapieerfolg sahen 66,2% (n=96), als erfolglos betrachteten 33,8% (n=49) die Behandlung.

Bei den Patienten, die die Therapie fortsetzten (n=67), lagen Bewertungen von 45 Physiotherapeuten vor. Davon sahen 86,7% (n=39) die Therapie als erfolgreich an, 13,3% (n=6) erklärten die Therapie für erfolglos.

In der Gruppe der positiv beendeten Therapie (n=68) bewerteten 87,7% (n=50) von insgesamt 57 Physiotherapeuten die Therapie als erfolgreich, einen Misserfolg sahen 12,3% (n=7). Weiterhin wurde der Therapieerfolg in der Gruppe der negativ beendeten Therapie von 43 Physiotherapeuten bewertet. Einen Therapieerfolg sahen 16,3% (n=7), als erfolglos wurde die Therapie von 83,7% (n=36) bewertet.

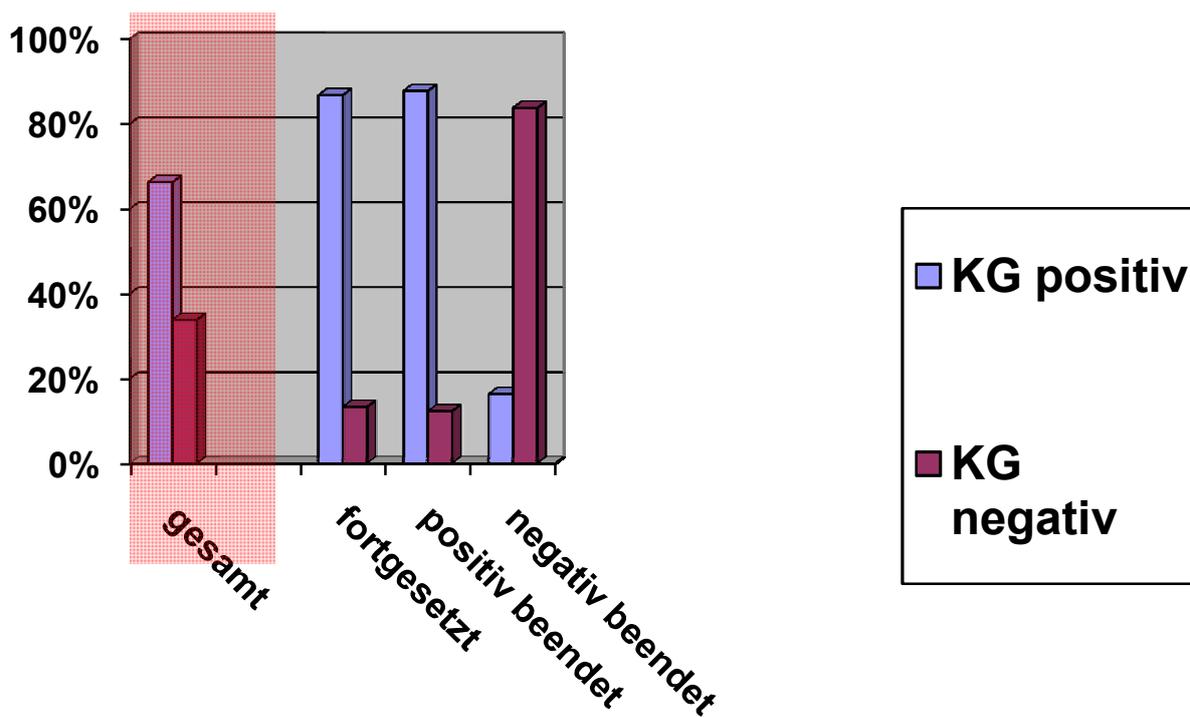


Abbildung 9: Therapiebewertung der Physiotherapeuten im Gesamtkollektiv

### 3.2.1.3 Direkter Vergleich der Bewertung von Eltern und Physiotherapeuten

Im Gesamtkollektiv (n=196) lagen bei 124 Patienten (63,3%) Bewertungen der Therapie sowohl von den Eltern als auch von den Physiotherapeuten vor. Bei 66,1% (n=82) wurde übereinstimmend ein Therapieerfolg gesehen, bei 23,4% der Patienten (n=29) fiel die Bewertung sowohl der Eltern als auch der Physiotherapeuten negativ aus. Damit ergab sich eine Übereinstimmung zwischen Eltern und Physiotherapeuten von insgesamt 89,5% (n=111). Bei 10,5% der Patienten (n=13) fiel die Bewertung von Eltern und Physiotherapeuten unterschiedlich aus.

Insgesamt werteten 74,2% der Eltern (n=92) die Therapie als erfolgreich. Bei den Physiotherapeuten werteten 68,6% (n=85) die Therapie als erfolgreich.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten zeigte sich danach nicht ( $p=0,325$ ).

In der Untergruppe der fortgesetzten Therapie (n=67) lagen bei 39 Patienten Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten vor. Davon wurde die Therapie in 89,7% der Fälle (n=35) sowohl von Eltern als auch von Physiotherapeuten übereinstimmend als erfolgreich gewertet. Bei einem Patienten (2,6%) fiel die Bewertung übereinstimmend negativ aus. Darüber hinaus fanden sich keine negativen Bewertungen der Eltern, bei drei Patienten (7,7%) werteten Eltern positiv und Physiotherapeuten negativ. Das heißt, Eltern und Physiotherapeuten bewerteten in 92,3% der Fälle (n=36) übereinstimmend und in 7,7% der Fälle (n=3) unterschiedlich.

In der Untergruppe beendet positiv (n=68) lagen bei 55 Patienten Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten vor. Davon werteten in 87,3% der Fälle (n=48) beide die Therapie übereinstimmend als Erfolg. Es gab keine übereinstimmend negativen Bewertungen, bei den Eltern lagen überhaupt keine negativen Bewertungen vor. Bei 12,7% der Patienten (n=7) differierte die Bewertung, während die Eltern die Therapie als erfolgreich bewerteten, sahen die Physiotherapeuten keinen Erfolg der Behandlung.

In der Untergruppe beendet negativ (n=61) lagen bei 31 Patienten Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten vor. Dabei waren die Bewertungen in 90,3% der Fälle (n=28) übereinstimmend negativ. Bei 3 Patienten (9,7%) werteten die Eltern den Therapieerfolg als negativ, die Physiotherapeuten als positiv.

Gesamtkollektiv

		Eltern	
		Positiv	Negativ
Krankengymnastik	Positiv	82	3
	Negativ	10	29

Fortgesetzte Therapie im Gesamtkollektiv

		Eltern	
		Positiv	Negativ
Krankengymnastik	Positiv	35	0
	Negativ	3	1

Positiv beendete Therapie im Gesamtkollektiv

		Eltern	
		Positiv	Negativ
Krankengymnastik	Positiv	48	0
	Negativ	7	0

Negativ beendete Therapie im Gesamtkollektiv

		Eltern	
		Positiv	Negativ
Krankengymnastik	Positiv	0	3
	Negativ	0	28

*Tabelle 4: Übereinstimmung der Therapiebewertung zwischen Eltern und Physiotherapeuten im Gesamtkollektiv*

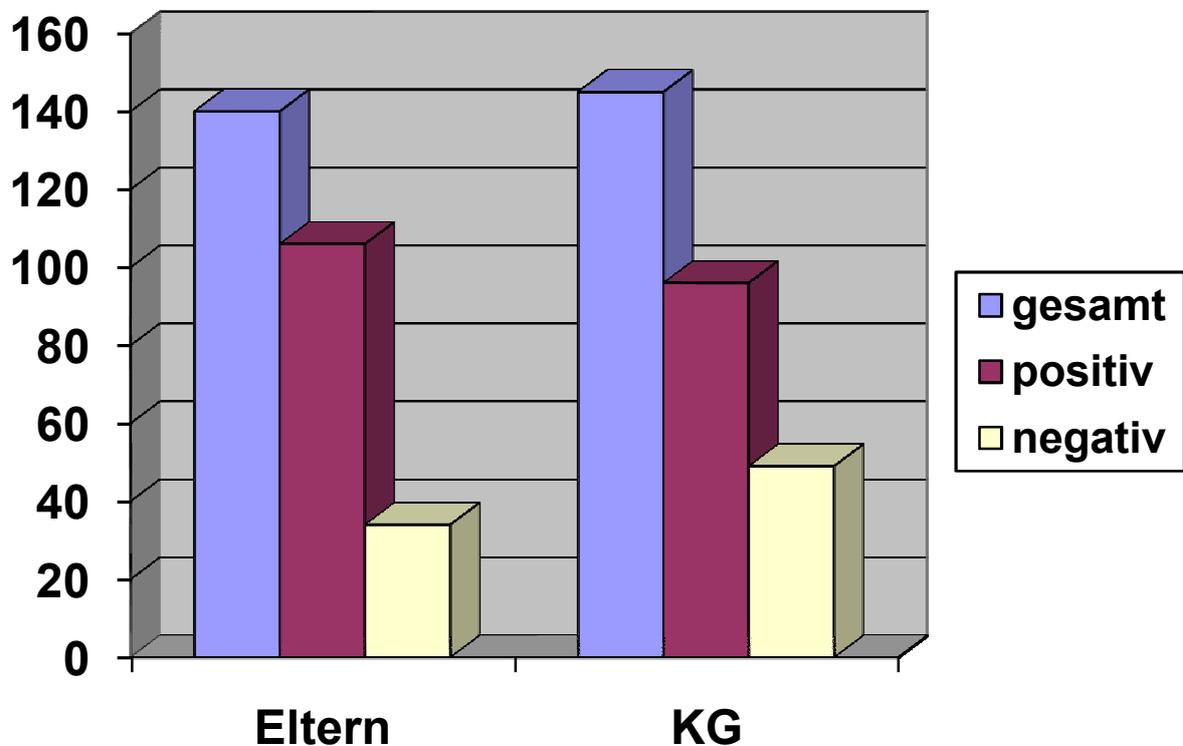


Abbildung 10: Therapiebewertung von Eltern und Physiotherapeuten im Gesamtkollektiv

### 3.2.2 Multileveltherapie

#### 3.2.2.1 Bewertung von Eltern

In der Gruppe der Multilevel-Patienten (n=84) wurde die Therapie von insgesamt 68 Eltern bewertet. Davon sahen 80,9% (n=55) einen Therapieerfolg, während 19,1% (n=13) die Therapie als erfolglos werteten.

Bei den Multilevel-Patienten, die die Therapie fortsetzten (n=31), lagen Bewertungen des Therapieerfolges von 23 Eltern vor. Davon werteten 95,7% (n=22) die Therapie als Erfolg, 4,3% (n=1) sahen einen Misserfolg.

In der Untergruppe der positiv beendeten (n=34) bewerteten 33 Eltern den Therapieerfolg. Dabei waren alle Bewertungen (100%) positiv.

In der Gruppe der negativ beendeten fanden sich insgesamt 19 Patienten. Bei 12 von ihnen lagen Bewertungen der Eltern vor. Dabei bewerteten 100% die Therapie als erfolglos.

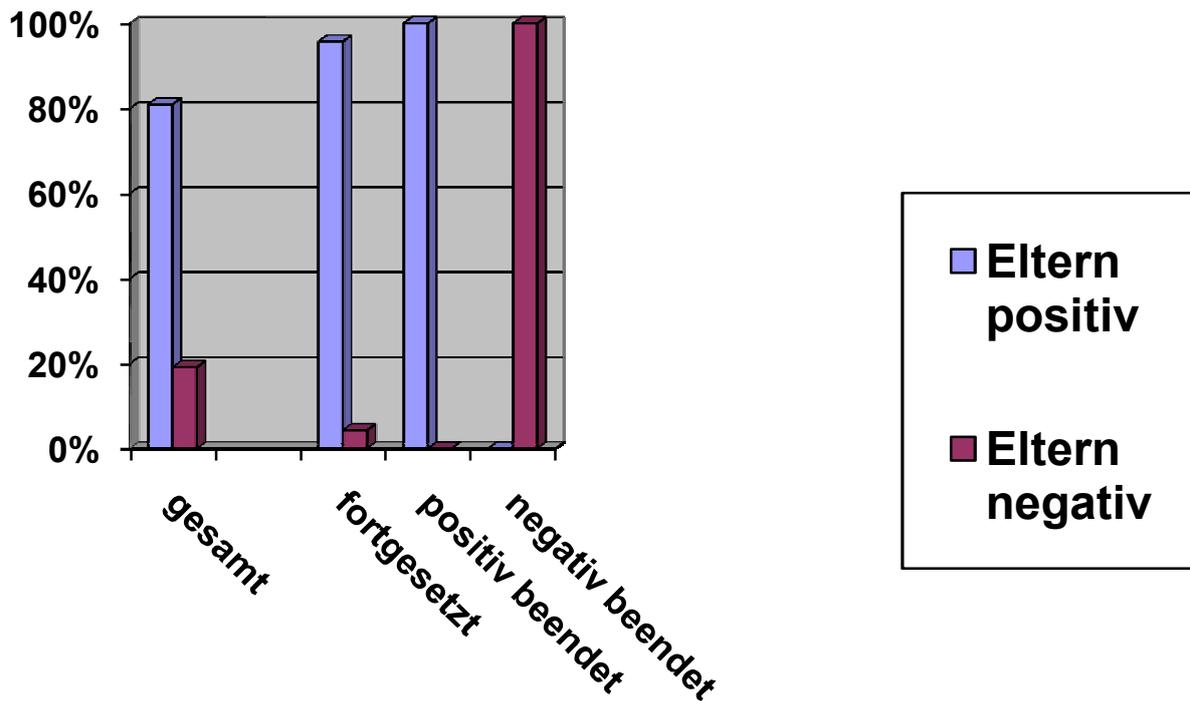


Abbildung 11: Elternbewertung im Kollektiv der Multileveltherapie

### 3.2.2.2 Bewertung von Physiotherapeuten

Der Therapieerfolg bei allen Multilevel-Patienten (n=84) wurde von 71 Physiotherapeuten bewertet, 73,2% (n=52) sahen einen Therapieerfolg, 26,8% (n=19) werteten die Therapie als erfolglos.

Von den Physiotherapeuten lagen in der Untergruppe der fortgesetzten Therapie (n=31) 23 Bewertungen vor, davon 82,6% (n=19) positive und 17,4% (n=4) negative.

In der Gruppe der positiv beendeten Therapie (n=34) lagen 31 Bewertungen von den Physiotherapeuten vor, davon 90,3% (n=28) positive und 9,7% (n=3) negative.

Bei den negativ beendeten (n=19) lagen von den Physiotherapeuten 17 Bewertungen vor. Davon sahen 29,4% (n=5) einen Therapieerfolg, 70,6% (n=12) dagegen einen Misserfolg.

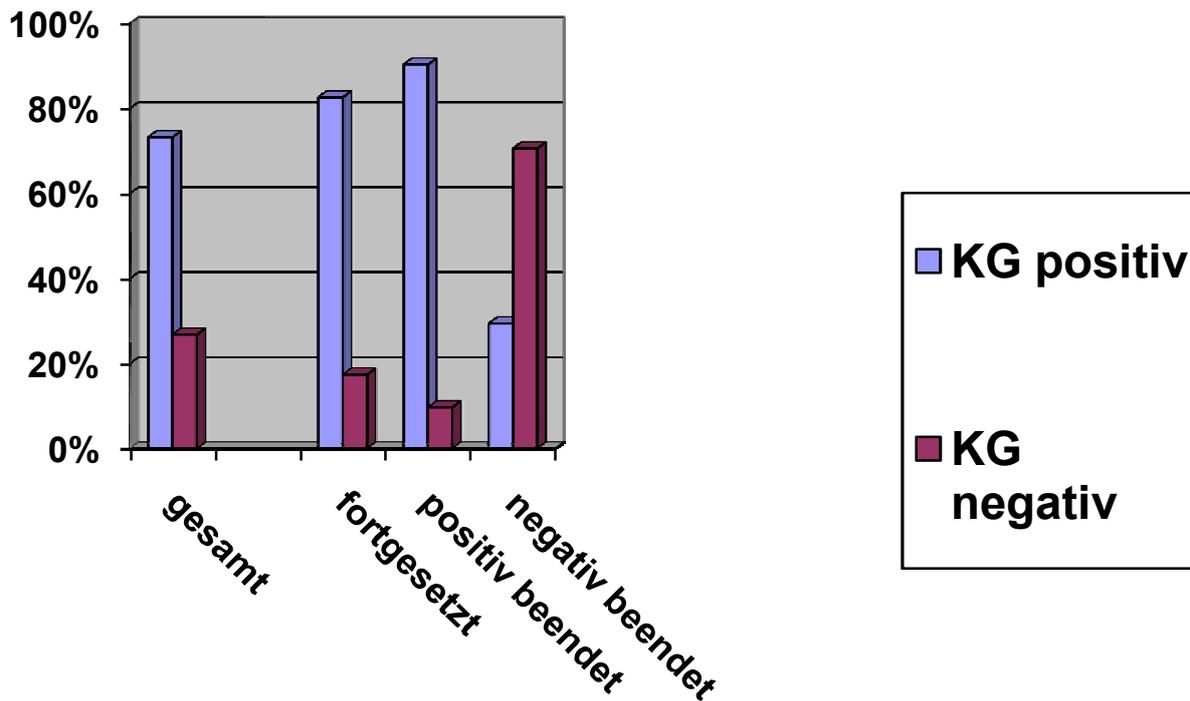


Abbildung 12: Therapiebewertung der Physiotherapeuten im Kollektiv der Multileveltherapie

### 3.2.2.3 Direkter Vergleich der Bewertung von Eltern und Physiotherapeuten

In der Gruppe der Multilevel-Patienten (n=84) lagen bei 63 Patienten (75%) Bewertungen sowohl von Eltern als auch von Physiotherapeuten vor. Davon lagen bei 71,4% (n=45) der Patienten übereinstimmend positive Bewertungen der Therapie vor, bei 19,1% (n=12) der Patienten sahen Eltern und Physiotherapeuten die Therapie beide als nicht erfolgreich. Damit ergab sich eine Übereinstimmung zwischen Eltern und Physiotherapeuten von insgesamt 90,5% (n=57). Bei 9,5% der Patienten (n=6) werteten Eltern und Physiotherapeuten den Therapieerfolg nicht übereinstimmend.

Bei insgesamt 70,4% der Patienten (n=50) bewerteten die Eltern die Therapie als positiv. Von den Physiotherapeuten wurde die Therapie in 73% der Fälle (n=46) als Erfolg gewertet.

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,403, damit lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Bewertungen der Eltern und der Physiotherapeuten vor.

In der Untergruppe der fortgesetzten Therapie (n=31) lagen bei 21 Patienten Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten vor. Davon waren in 85,7% der Fälle (n=18) Eltern und Physiotherapeuten übereinstimmend positiver Meinung. Bei einem Patienten (4,8%) werteten beide den Therapieerfolg als negativ. Bei zwei Patienten (9,5%) sahen die Eltern einen Therapieerfolg, die Physiotherapeuten nicht.

In der Untergruppe beendet positiv (n=34) lagen bei 30 der Patienten Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten vor. Davon waren 90% (n=27) übereinstimmend positiv. Bei 10% der

Patienten (n=3) sahen die Eltern die Therapie als positiv, die Physiotherapeuten als negativ an.

In der Untergruppe der beendet negativen (n=19) lagen bei 12 der Patienten Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten vor. Davon waren 91,7% (n=11) übereinstimmend negativ. Bei einem Patienten (8,3%) bewerteten die Eltern die Therapie als negativ, die Physiotherapeuten als positiv.

Multilevel-Therapie

		<b>Eltern</b>	
<b>Krankengymnastik</b>	<b>Positiv</b>	45	1
	<b>Negativ</b>	5	12

Fortgesetzte Therapie der Multilevel-Patienten

		<b>Eltern</b>	
<b>Krankengymnastik</b>	<b>Positiv</b>	18	0
	<b>Negativ</b>	2	1

Positiv beendete Therapie der Multilevel-Patienten

		<b>Eltern</b>	
<b>Krankengymnastik</b>	<b>Positiv</b>	27	0
	<b>Negativ</b>	3	0

Negativ beendete Therapie der Multilevel-Patienten

		<b>Eltern</b>	
<b>Krankengymnastik</b>	<b>Positiv</b>	0	1
	<b>Negativ</b>	0	11

*Tabelle 5: Übereinstimmung der Therapiebewertung zwischen Eltern und Physiotherapeuten im Kollektiv der Multileveltherapie*

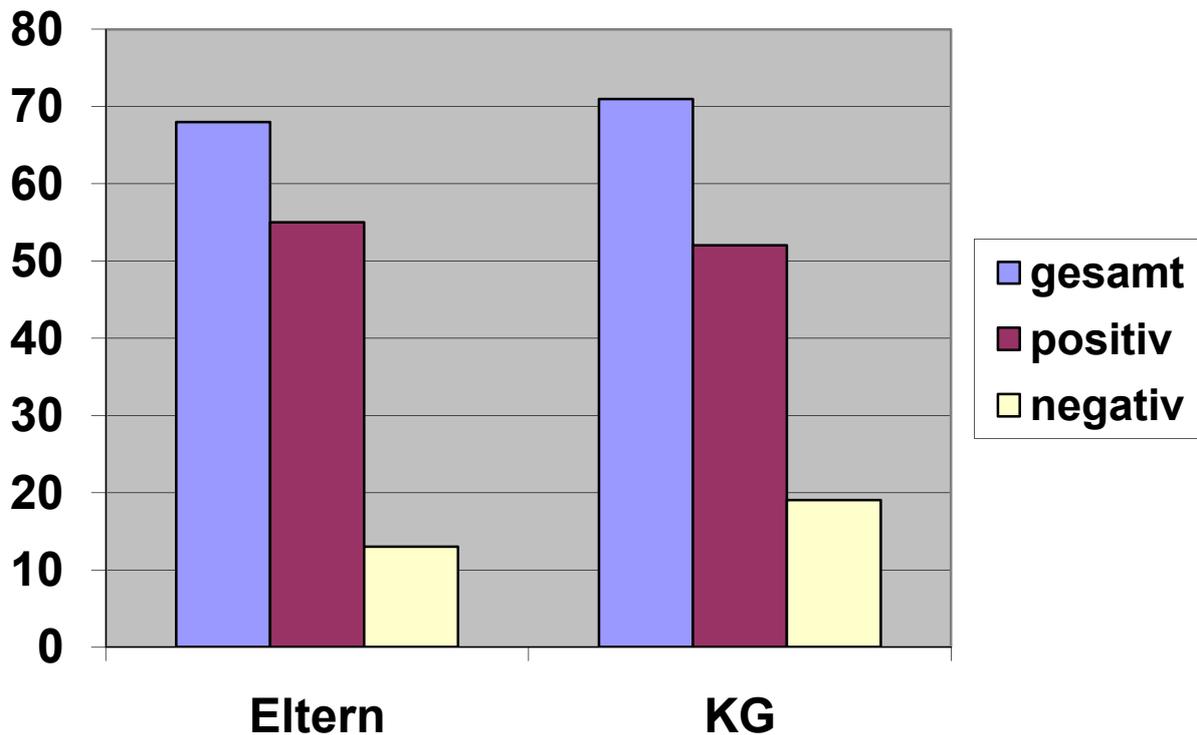


Abbildung 13: Therapiebewertung von Eltern und Physiotherapeuten im Kollektiv der Multileveltherapie

#### 3.2.2.4 Gross Motor Function Classification Scale (GMFCS)

Unter der Therapie mit Botulinumtoxin kam es innerhalb der GMFCS-Einteilung bei keinem Patienten zu einer schlechteren Eingruppierung.

Bei insgesamt 5 Patienten kam es zu einer Verbesserung der Einstufung. Dabei wurden 4 Patienten jeweils eine Gruppe besser eingestuft. Ein Patient verbesserte sich um 2 Stufen. Die übrigen 79 Patienten behielten ihre ursprüngliche, vor Therapiebeginn vergebene, Einstufung bei.

#### 3.2.3 Spitzfuß

##### 3.2.3.1 Bewertung von Eltern

In der Gruppe der Spitzfuß-Therapie (n=77) gab es 53 Therapiebewertungen von Eltern. Davon werteten 69,8% (n=37) die Therapie als Erfolg, 30,2% (n=16) sahen die Therapie als erfolglos an.

In der Untergruppe der fortgesetzten Therapie (n=22) lagen 13 Bewertungen von Eltern vor, die zu 100% einen Therapieerfolg sahen.

Das Kollektiv der beendet positiven bestand aus 27 Patienten, Elternbewertungen lagen bei 24 Patienten vor. Alle Eltern (100%) bewerteten die Therapie als Erfolg.  
 In der Untergruppe der negativ beendeten (n=28) lagen Bewertungen von 16 Eltern vor, die zu 100% negativ ausfielen.

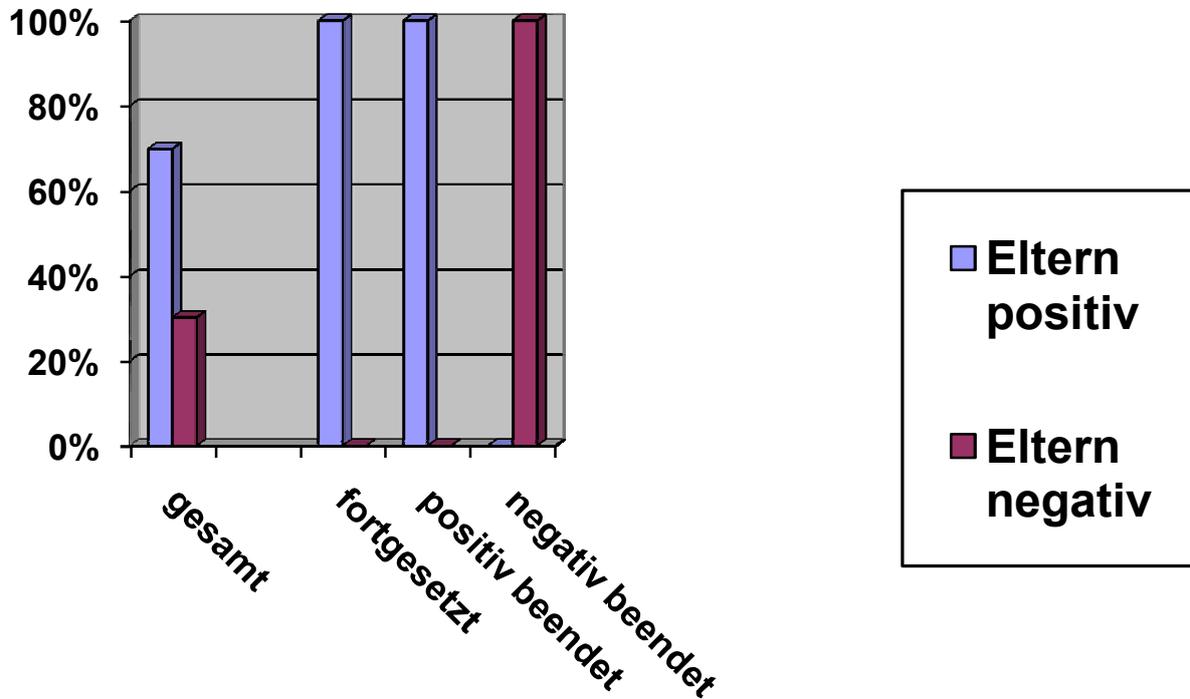


Abbildung 14: Elternbewertung im Kollektiv der Spitzfußtherapie

### 3.2.3.2 Bewertung von Physiotherapeuten

Weiterhin bewerteten 54 Physiotherapeuten den Therapieerfolg in der Spitzfuß-Gruppe (n=77), wobei 57,4% (n=31) einen Erfolg sahen und 42,6% (n=23) einen Misserfolg.

In der Untergruppe der fortgesetzten Therapie (n=22) bewerteten 14 Physiotherapeuten den Therapieerfolg. Davon sahen 85,7% (n=12) einen Erfolg, 14,3% bewerteten die Therapie als erfolglos.

Bei den positiv beendeten (n=27) lagen 21 Bewertungen vor. Davon sahen 81% der Physiotherapeuten (n=17) einen Therapieerfolg, 19% (n=4) erklärten die Therapie für erfolglos.

Die Physiotherapeuten gaben im Kollektiv der negativ beendeten (n=28) bei 19 Patienten Bewertungen ab. Dabei sahen 10,5% (n=2) einen Therapieerfolg, 89,5% (n=17) werteten die Therapie als erfolglos.

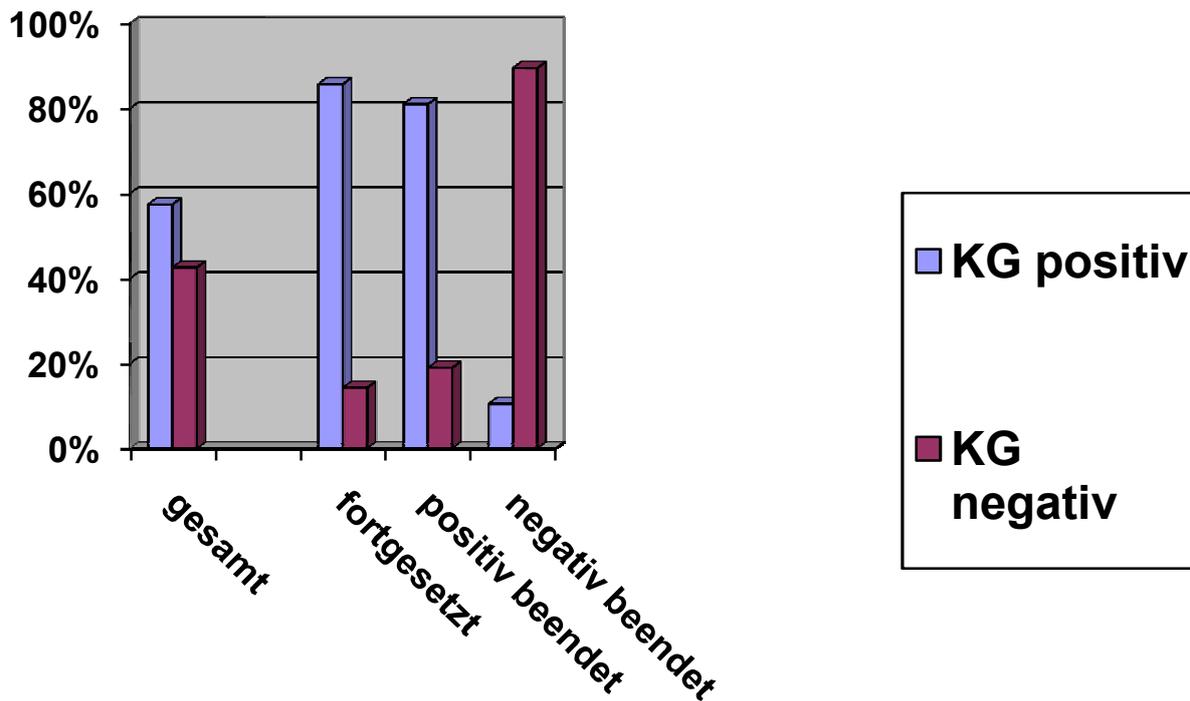


Abbildung 15: Therapiebewertung der Physiotherapeuten im Kollektiv der Spitzfußtherapie

### 3.2.3.3 Direkter Vergleich der Bewertung von Eltern und Physiotherapeuten

In der Gruppe der Kinder mit spastischen Spitzfüßen (n=77) lagen bei 45 Patienten (58,4%) Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten vor. Davon waren in 57,8% der Fälle (n=26) die Bewertungen einheitlich positiv, in 26,7% (n=12) einheitlich negativ. Damit ergab sich eine Übereinstimmung von 84,4% bezüglich der Bewertung von Eltern und Physiotherapeuten. In 15,6% der Fälle (n=7) bewerteten Eltern und Physiotherapeuten den Therapieerfolg nicht einheitlich.

Bei 68,9% der Patienten (n=31) lag insgesamt eine positive Bewertung der Eltern vor, die Physiotherapeuten gaben insgesamt in 62,2% (n=28) einen Therapieerfolg an.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten lag nicht vor, der Chi-Quadrat-Test ergab einen p-Wert von 0,506.

In der Untergruppe der fortgesetzten Therapie (n=22) lagen von 11 der Patienten Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten vor. Davon waren 90,9% (n=10) übereinstimmend positiv. Bei einem Patienten (9,1%) werteten Eltern positiv und Physiotherapeuten negativ.

In der Untergruppe der beendet positiven (n=27) lagen bei 20 Patienten beide Bewertungen vor. Übereinstimmend positiv waren 80% (n=16), bei 20% (n=4) sahen die Eltern die Therapie als Erfolg an, die Physiotherapeuten nicht.

In der Untergruppe der beendet negativen (n=28) lagen bei 14 Patienten beide Bewertungen vor. Hier werteten Eltern und Physiotherapeuten in 85,7% der Fälle (n=12) übereinstimmend negativ. Bei 14,3% (n=2) gaben die Eltern eine positive, die Physiotherapeuten eine negative Bewertung ab.

Spitzfuß		Eltern	
		Positiv	Negativ
Krankengymnastik	Positiv	26	2
	Negativ	5	12

Fortgesetzte Therapie der Spitzfuß-Patienten

		Eltern	
		Positiv	Negativ
Krankengymnastik	Positiv	10	0
	Negativ	1	0

Positiv beendete Therapie der Spitzfuß-Patienten

		Eltern	
		Positiv	Negativ
Krankengymnastik	Positiv	16	0
	Negativ	4	0

Negativ beendete Therapie der Spitzfuß-Patienten

		Eltern	
		Positiv	Negativ
Krankengymnastik	Positiv	0	2
	Negativ	0	12

*Tabelle 6: Übereinstimmung der Therapiebewertung zwischen Eltern und Physiotherapeuten im Kollektiv der Spitzfußbehandlung*

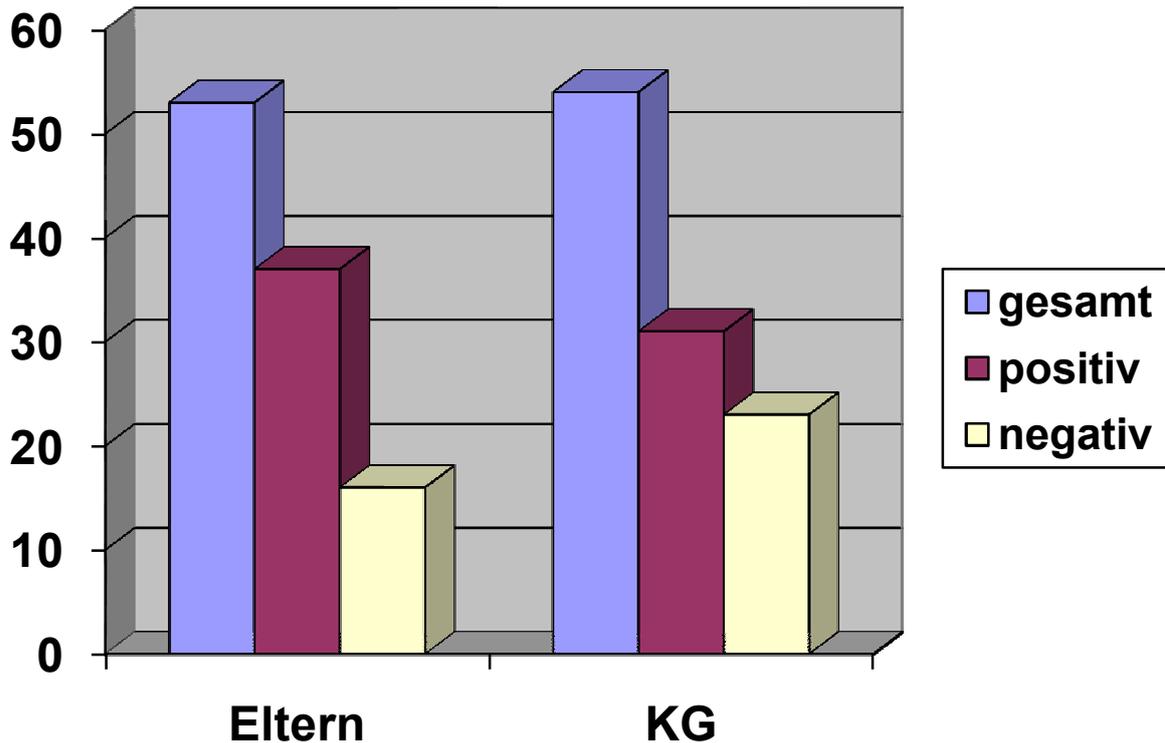


Abbildung 16: Therapiebewertung von Eltern und Physiotherapeuten im Kollektiv der Spitzfußtherapie

### 3.2.3.4 Winkelmessung des oberen Sprunggelenks

Im Kollektiv der Kinder mit spastischem Spitzfuß wurden Winkelmessungen im oberen Sprunggelenk unter langsamer (V1) und schneller (V2) passiver Bewegung durchgeführt. Diese Winkelmessungen erfolgten bei den Patienten mit Spitzfuß vor Beginn der Therapie mit Botulinumtoxin sowie vor jeder neuen Injektion. Sie dienen daher als Kontrolle des Therapieerfolges im Verlauf. Als Therapieerfolg zählte dabei ein verbesserter Winkel in Bezug auf den Normalwinkel der Gelenkbeweglichkeit. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Winkelmessungen im oberen Sprunggelenk bei den Kindern mit Spitzfuß beschrieben. Dabei wird sowohl das gesamte Kollektiv der Spitzfußbehandlung betrachtet, als auch die einzelnen Untergruppen der Kinder mit fortgesetzter Therapie, positiv beendeter Therapie und negativ beendeter Therapie. Weiterhin wird ein direkter Vergleich zwischen Winkelmessung und Elternbewertung angestellt.

In der Spitzfuß-Gruppe (n=77) wurden bei 58 der Patienten (75,3%) Winkelmessungen durchgeführt. Dabei war bei 20 Patienten (34,5%) nach der Therapie eine Verbesserung des Winkels im oberen Sprunggelenk eingetreten, bei 35 Patienten (60,3%) war der Winkel im oberen Sprunggelenk unverändert geblieben. Das heißt, ein positives Ergebnis wurde insgesamt bei 55 Patienten (94,8%) erreicht. Dagegen wurde lediglich bei 3 Patienten (5,2%) nach der Therapie ein schlechterer Wert in der Winkelmessung erreicht. Bei einem von diesen 3 Patienten waren die Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten positiv, bei 2 der Patienten lagen keine Bewertungen vor.

In der Untergruppe fortgesetzt (n=22) waren bei 14 Patienten (63,6%) Winkelmessungen durchgeführt worden. Dabei war bei allen Patienten ein positives Ergebnis erzielt worden. Bei

7 Patienten (50%) hatte sich das Ergebnis der Winkelmessung verbessert, bei 7 Patienten (50%) war es gleich geblieben.

In der Untergruppe beendet positiv (n=27) lagen bei 26 Patienten (96,3%) Winkelmessungen vor. Bei 25 Patienten (96,2%) war ein positives Ergebnis verzeichnet, wobei die Winkelmessung sich bei 10 Patienten (38,5%) verbessert hatte. Bei 15 Patienten (57,7%) war die Messung unverändert geblieben. Bei einem Patienten hatte sie sich verschlechtert.

In der Untergruppe beendet negativ (n=28) lagen bei 17 Patienten (60,7%) Winkelmessungen vor. Dabei zeigten die Ergebnisse bei 15 Patienten (88,2%) einen Therapieerfolg, wobei bei 3 Patienten (17,7%) eine Verbesserung eingetreten war, während das Ergebnis bei 12 Patienten (70,6%) unverändert geblieben war. Bei 2 Patienten (11,8%) hatte sich das Ergebnis der Winkelmessung verschlechtert.

### 3.2.3.5 Direkter Vergleich von Winkelmessung und Elternbewertung

Bei 45 Patienten lagen sowohl Winkelmessungen als auch Elternbewertungen vor. Es zeigte sich insgesamt eine Übereinstimmung von 75,6% (n=34), wobei bei all diesen Patienten eine positive Übereinstimmung vorlag. Bei 10 Patienten (22,2%) zeigte die Winkelmessung ein positives Ergebnis, die Bewertung der Eltern fiel negativ aus. Bei einem Patienten zeigte die Winkelmessung eine Verschlechterung, die Elternbewertung war positiv.

In der Untergruppe fortgesetzt waren bei allen 14 Patienten Winkelmessungen und Elternbewertungen vorhanden. Die Übereinstimmung lag bei 100%, bei allen Patienten war sowohl das Ergebnis der Winkelmessung als auch die Bewertung der Eltern positiv.

In der Untergruppe beendet positiv lagen bei 23 der Patienten Winkelmessungen und Elternbewertungen vor. Dabei ergab sich eine Übereinstimmung von 95,7% (n=22). Dabei waren sowohl Winkelmessung als auch Elternbewertung positiv. Bei einem Patienten zeigte die Winkelmessung ein negatives Ergebnis, die Elternbewertung fiel positiv aus.

In der Untergruppe beendet negativ lagen bei 14 Patienten Winkelmessungen und Elternbewertungen vor. Bei allen Patienten zeigte die Winkelmessung ein positives Ergebnis, die Bewertung der Eltern fiel negativ aus.

#### Spitzfuß

		Eltern	
		Positiv	Negativ
Winkel	Positiv	34	10
	Negativ	1	0

#### Fortgesetzte Therapie der Spitzfuß-Patienten

		Eltern	
		Positiv	Negativ
Winkel	Positiv	14	0
	Negativ	0	0

#### Positiv beendete Therapie der Spitzfuß-Patienten

		Eltern	
		Positiv	Negativ
Winkel	Positiv	22	0
	Negativ	1	0

### Negativ beendete Therapie der Spitzfuß-Patienten

Winkel	Eltern	
	Positiv	Negativ
Positiv	0	14
Negativ	0	0

Tabelle 7: Vergleich von Winkelmessung und Elternbewertung im Kollektiv der Spitzfußtherapie

## 3.2.4 Behandlung der oberen Extremität

### 3.2.4.1 Bewertung von Eltern

Von den 15 am Arm behandelten Patienten lagen 9 Bewertungen von Eltern vor. Davon werteten 66,7% (n=6) die Therapie als Erfolg, 33,3% (n=3) sahen keinen Erfolg.

In der Untergruppe der fortgesetzten Therapie (n=5) bewerteten 3 Eltern den Therapieerfolg. Sie sahen die Therapie alle als erfolgreich an. Bei den positiv beendeten (n=4) sahen alle der 3 vorliegenden Elternbewertungen einen Therapieerfolg. Von den Patienten mit negativ beendeter Therapie (n=6) gab es ebenfalls 3 Bewertungen der Eltern, die zu 100% keinen Therapieerfolg sahen.

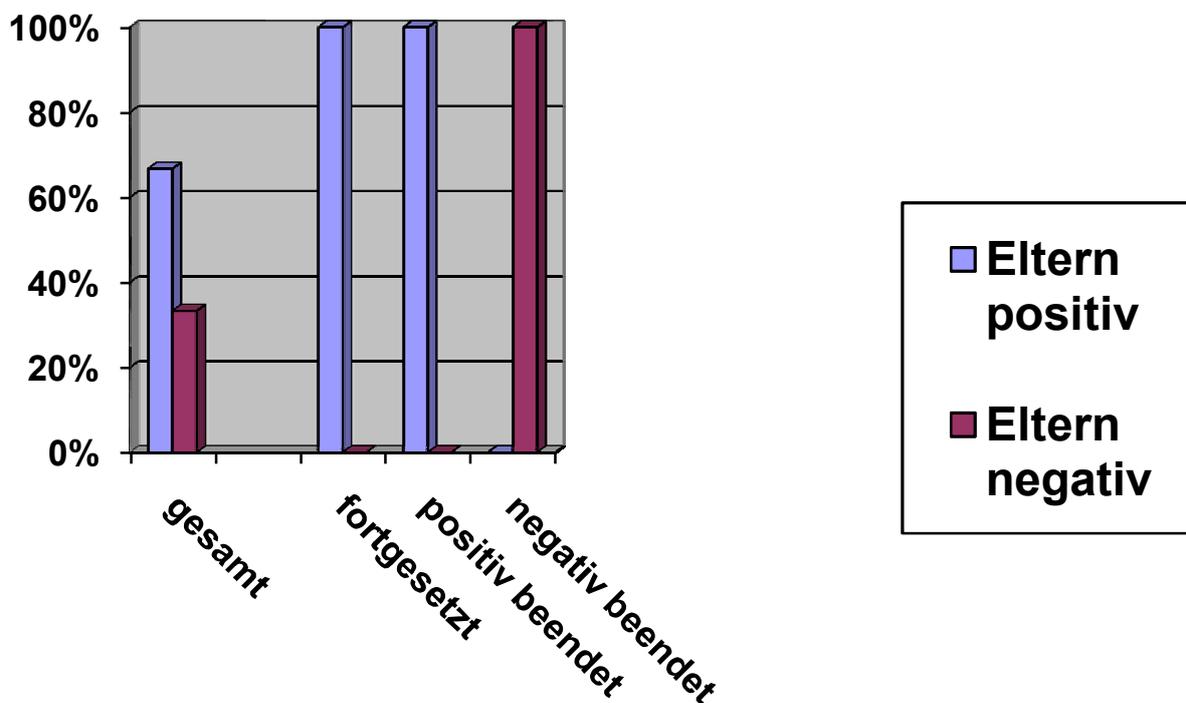


Abbildung 17: Elternbewertung im Kollektiv der Armbehandlung

### 3.2.4.2 Bewertung von Physiotherapeuten

In der Gruppe der am Arm behandelten Patienten (n=15) bewerteten 8 Physiotherapeuten die Therapie. Dabei sahen 62,5% (n=5) einen Therapieerfolg, 37,5% (n=3) nicht. Bei den Patienten mit fortgesetzter Therapie (n=5) lagen bei 2 Patienten Bewertungen von Physiotherapeuten vor, die beide positiv waren. In der Untergruppe der positiv beendete Therapie (n=4) hatten 3 Physiotherapeuten Bewertungen abgegeben, die alle positiv waren. Weiterhin bewerteten in der Gruppe der negativ beendeten (n=6) ebenfalls 3 Physiotherapeuten die Therapie, zu 100% als erfolglos beurteilt wurde.

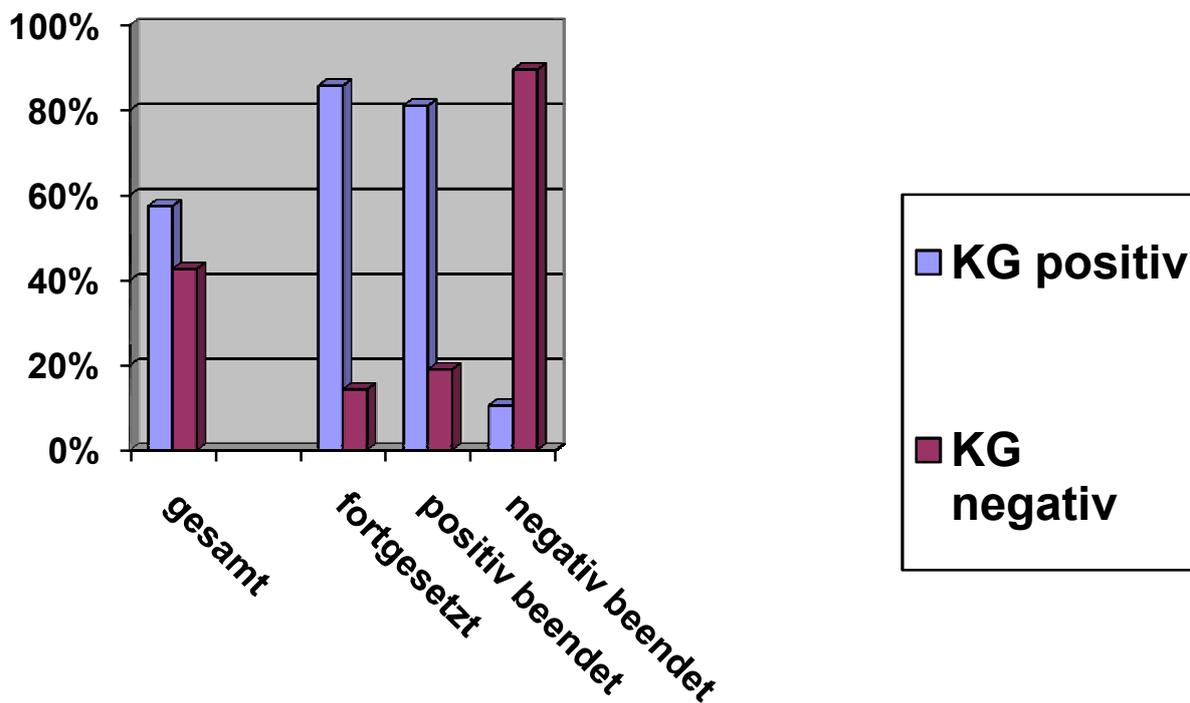


Abbildung 18: Therapiebewertung der Physiotherapeuten im Kollektiv der Armbehandlung

### 3.2.4.3 Direkter Vergleich der Bewertung von Eltern und Physiotherapeuten

In der Gruppe der Armspastik-behandelten Patienten (n=15) lagen bei insgesamt 8 Patienten Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten vor. Dabei waren die Bewertungen in 62,5% der Fälle (n=5) übereinstimmend positiv. Bei den verbleibenden 37,5% (n=3) Patienten wurde die Therapie übereinstimmend als nicht erfolgreich gewertet.

In der Untergruppe der fortgesetzten Therapie (n=5) lagen bei zwei Patienten beide Bewertungen vor. Sie waren übereinstimmend positiv. In der Untergruppe beendet positiv (n=4) lagen bei 3 Patienten Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten vor, die sämtlich positiv waren. In der Untergruppe beendet negativ (n=6) lagen bei 3 der Patienten Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten vor. Sie waren alle 3 übereinstimmend negativ.

## 3.2.5 Adduktoren

### 3.2.5.1 Bewertung von Eltern

In der Gruppe der Adduktoren (n=10) gab es 3 Elternbewertungen, die alle positiv ausfielen. Bei den Patienten mit fortgesetzter Therapie (n=6) gab es ebenfalls 3 Bewertungen von Eltern die zu 100% positiv ausfielen. Bei einem Patienten war die Therapie als positiv beendet, es lag keine Bewertung der Eltern vor. In der Gruppe der negativ beendeten (n=3) lagen ebenfalls keine Elternbewertungen vor.

### 3.2.5.2 Bewertung von Physiotherapeuten

Bei den Patienten der Adduktoren-Gruppe (n=10) lagen 4 Bewertungen von Physiotherapeuten vor, davon sahen 75% (n=3) einen Therapieerfolg, 25% (n=1) werteten die Therapie als nicht erfolgreich.

Unter den Patienten mit fortgesetzter Therapie (n=6) gab es 3 Elternbewertungen, die alle einen Therapieerfolg sahen. Ein Patient hatte die Therapie als positiv beendet, eine Bewertung durch den Physiotherapeuten lag nicht vor. Bei den negativ beendeten (n=3) gab es bei einem Patienten eine Bewertung des Physiotherapeuten, die negativ ausfiel.

### 3.2.5.3 Direkter Vergleich der Bewertung von Eltern und Physiotherapeuten

In der Adduktoren-Gruppe (n=10) lagen bei 2 Patienten Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten vor. Die Patienten setzten die Therapie beide fort und die Bewertungen waren übereinstimmend positiv.

## 3.2.6 Hüftbeuger

### 3.2.6.1 Bewertung von Eltern

In der Gruppe der Hüftbeuger (n=3) gab es 2 Elternbewertungen, von denen eine positiv und eine negativ waren. Ein Patient hatte die Therapie als positiv beendet, die Bewertung der Eltern bescheinigte einen Therapieerfolg. Die übrigen 2 Patienten hatten die Therapie als negativ beendet. Bei einem von ihnen lag eine Bewertung der Eltern vor, die negativ war.

### 3.2.6.2 Bewertung von Physiotherapeuten

Von an den Hüftbeugern therapierten Patienten (n=3) lagen 2 Bewertungen der Physiotherapeuten vor. Davon war eine positiv und eine negativ. Ein Patient hatte die Therapie als positiv beendet, die Bewertung der Physiotherapeuten war ebenfalls positiv. Die anderen beiden Patienten hatten die Therapie als negativ beendet. Bei einem von ihnen lag eine negative Bewertung der Physiotherapeuten vor.

### 3.2.6.3 Direkter Vergleich der Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten

In der Gruppe der Hüftbeuger (n=3) lagen bei zwei Patienten Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten vor. Dabei fiel die Bewertung bei einem Patienten übereinstimmend positiv, bei dem anderen Patienten übereinstimmend negativ aus. Beide Patienten hatten die Therapie beendet, der eine als positiv, der andere als negativ.

## 3.2.7 Kniebeugemuskulatur

### 3.2.7.1 Bewertung von Eltern

In der Gruppe der an der Kniebeugemuskulatur behandelten Patienten (n=7) lagen insgesamt 5 Elternbewertungen vor. Dabei sahen 80% (n=4) der Eltern einen Therapieerfolg. Eine Elternbewertung (20%) fiel negativ aus. Die Therapie wurde von 3 Patienten fortgesetzt, alle 3 (100%) erhielten eine positive Bewertung der Therapie von den Eltern. Ein Patient beendete die Therapie positiv, die Eltern sahen einen Therapieerfolg. Bei 3 Patienten wurde die Therapie negativ beendet. Eine Bewertung der Eltern lag bei einem Patienten vor und war negativ.

### 3.2.7.2 Bewertung von Physiotherapeuten

Bei den an einer Kniebeugespastik behandelten Patienten (n=7) lagen 6 Bewertungen der Physiotherapeuten vor. Davon sahen 66,7% (n=4) eine erfolgreiche Therapie, während 33,3% (n=2) keinen Erfolg beschrieben.

Von den 3 Patienten mit fortgesetzter Therapie waren alle 3 vorliegenden Bewertungen der Physiotherapeuten positiv (100%). Ein Patient hatte die Therapie als positiv beendet, die Bewertung der Physiotherapeuten war ebenfalls positiv. Von den 3 Patienten mit negativ beendeter Therapie lagen 2 Bewertungen der Physiotherapeuten vor, die beide keinen Therapieerfolg sahen.

### 3.2.7.3 Direkter Vergleich der Bewertung von Eltern und Physiotherapeuten

In dieser Gruppe (n=7) lagen bei 5 der Patienten Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten vor. Davon waren 80% (n=4) übereinstimmend positiv und 20% (n=1) übereinstimmend negativ.

In der Untergruppe der fortgesetzten Therapie befanden sich 3 Patienten, bei denen der Therapieerfolg von Eltern und Physiotherapeuten übereinstimmend als positiv bewertet wurde. Ein Patient hatte die Therapie als positiv beendet, die Bewertungen waren übereinstimmend positiv. In der Untergruppe negativ beendet fanden sich 3 Patienten, Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten lagen bei einem Patienten vor und waren übereinstimmend negativ.

### 3.3 Vergleich des Therapieerfolgs zwischen lokaler Therapie und Multileveltherapie

Im Folgenden werden die Therapieerfolge durch die Botulinumtoxintherapie nach der Lokalisation der Behandlung dargestellt. Dabei werden die beiden Therapiekonzepte, nämlich die lokale Behandlung und die Multileveltherapie, miteinander verglichen. Es soll geprüft werden, ob der Ansatz der funktionell orientierten Multileveltherapie einer isolierten, lokalen Behandlung einzelner Muskeln überlegen ist. Der Vergleich erfolgt über den Therapieerfolg, definiert über das Erreichen des festgelegten Therapieziels sowie über die Bewertungen der Eltern und der Physiotherapeuten.

Insgesamt erhielten 84 Patienten eine Multileveltherapie (42%) und 112 Patienten (58%) eine lokale Therapie. In der Gruppe der Multileveltherapie (n=84) wurde das besprochene Therapieziel bei 77,4% (n=65) der Kinder erreicht. Die lokale Therapie (n=112) zeigte bei 62,5% (n=70) der Kinder einen Therapieerfolg.

Im Multilevelkollektiv bewerteten 68 Eltern und 71 Physiotherapeuten den Therapieerfolg. In der Gruppe der lokalen Therapie bewerteten 72 Eltern und 74 Physiotherapeuten die Behandlung.

Lebensqualität und Zielerreichung, gemessen an der Bewertung der Eltern und Physiotherapeuten, ergab für die Multilevelgruppe einen Therapieerfolg bei 80,9% (n= 55) der Kinder aus Sicht der Eltern und bei 73,2% (n=52) der Kinder aus Sicht der Physiotherapeuten.

Die lokale Therapie werteten 70,8% (n=51) der Eltern und 59,5% (n=44) der Physiotherapeuten als erfolgreich.

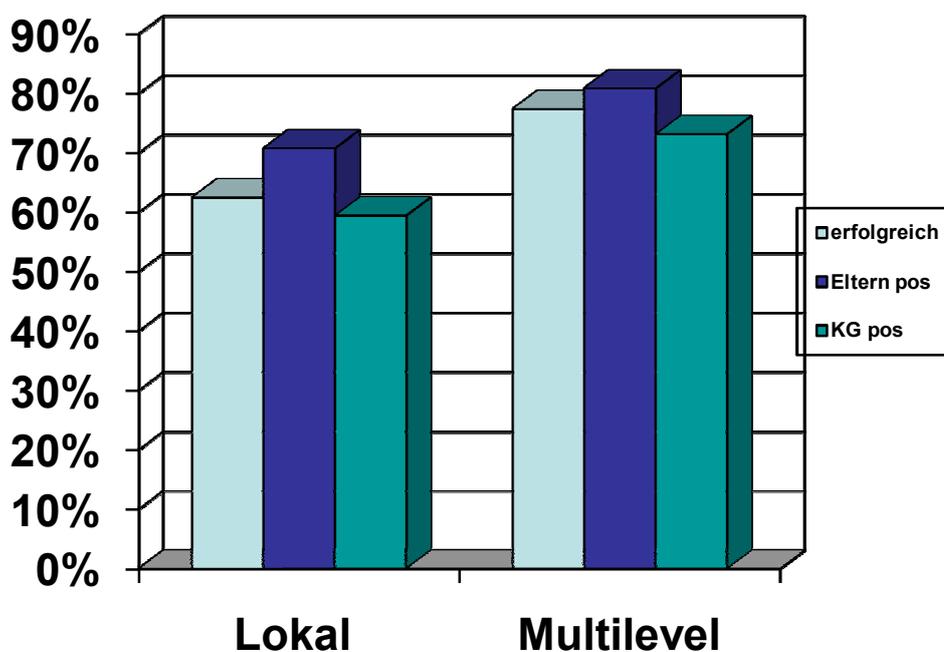


Abbildung 19: Therapieerfolg von Lokal- und Multileveltherapie

### 3.4 Vergleich der Altersgruppen

Unter der Vorstellung der Plastizität des kindlichen Gehirns und der motorischen Entwicklung wurden die Therapieerfolge bezüglich des Alters der Patienten bei Beginn der Therapie analysiert. Es wurden dazu die Kinder in zwei Altersgruppen eingeteilt, die Grenze wurde bei 6 Lebensjahren gezogen. Diese Betrachtung wurde für das Gesamtkollektiv und die Gruppen Multilevel und Spitzfuß mit den jeweiligen Untergruppen (fortgesetzt, beendet positiv, beendet negativ) angestellt. Dabei wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests geprüft, ob innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen ein signifikanter Unterschied im Therapieerfolg bezüglich des Alters bei Beginn der Therapie besteht.

#### 3.4.1 Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv (n=196) waren insgesamt 90 Patienten (45,9%) zu Beginn der Therapie 6 Jahre alt oder jünger, 106 Patienten (54,1%) waren älter als 6 Jahre.

In der Gruppe der Patienten  $\leq 6$  Jahre war die Therapie bei 70% der Kinder (n=63) erfolgreich. Bei den Kindern, die älter als 6 Jahre waren, zeigte sich bei 67,9% (n=72) ein Therapieerfolg.

In der Gruppe  $\leq 6$  Jahre wurde das Therapieziel bei 30% der Kinder (n=27) nicht erreicht, in der Gruppe der Kinder älter als 6 Jahre wurde die Therapie bei 32,1% (n=34) als nicht erfolgreich gewertet.

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich mit einem p von 0,754 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen bezüglich des Therapieerfolges.

Das heißt, der Therapieerfolg im Gesamtkollektiv war für beide Altersgruppen vergleichbar gut.

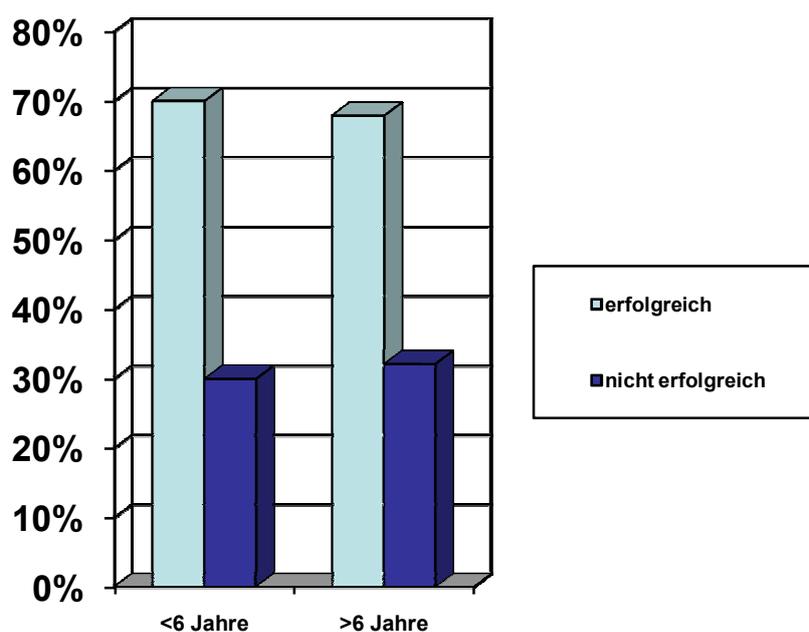


Abbildung 20: Therapieerfolg nach Altersgruppen im Gesamtkollektiv

### 3.4.2 Multileveltherapie

In der Multilevel-Gruppe (n=84) waren insgesamt 39 Patienten (46,4%) 6 Jahre alt oder jünger, 45 Patienten (53,6%) waren älter als 6 Jahre.

In der Gruppe der Patienten, die jünger als 6 Jahre waren, war die Therapie bei 79,5% der Kinder (n=31) erfolgreich. Bei den Kindern, die älter als 6 Jahre waren, war die Therapie bei 75,6% (n= 34) erfolgreich.

Als nicht erfolgreich wurde die Therapie in 20,5% (n=8) in der Gruppe der Kinder kleiner gleich 6 Jahre und in 24,4% (n=11) der Kinder älter als 6 Jahre gewertet.

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich mit einem p von 0,667 kein signifikanter Unterschied für die Multilevel-Patienten zwischen den beiden Altersgruppen bezüglich des Therapieerfolges.

Im Multilevelkollektiv ergab sich also ein ähnlich guter Therapieerfolg für beide Altersgruppen.

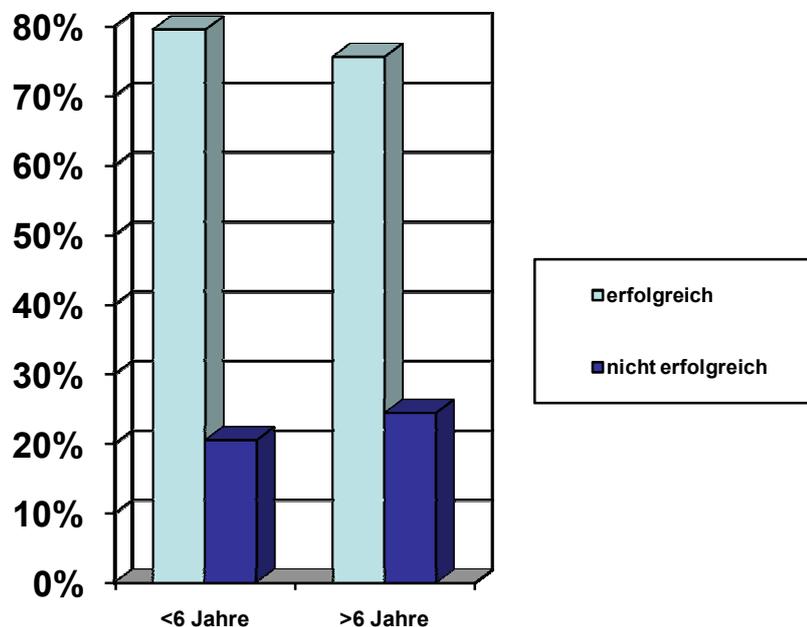


Abbildung 21: Therapieerfolg nach Altersgruppen im Kollektiv der Multileveltherapie

### 3.4.3 Spitzfuß

In der Gruppe der Kinder mit spastischem Spitzfuß (n=77) waren 45 Patienten (58,4%) jünger als 6 Jahre oder 6 Jahre alt, 32 Patienten (n=41,6%) waren älter als 6 Jahre.

Bei den Kindern jünger gleich 6 Jahre war die Therapie bei 62,2% (n=28) erfolgreich. Bei den Kindern, die älter als 6 Jahre waren, zeigte sich bei 65,6% (n=21) ein Therapieerfolg.

Als nicht erfolgreich wurde die Therapie bei 37,8% (n=17) bei den Kindern jünger gleich 6 Jahre gewertet und bei 34,4% (n=11) bei den Kindern älter als 6 Jahre.

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich mit einem p von 0,759 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen bezüglich des Therapieerfolges bei den Spitzfuß-Patienten.

Im Spitzfußkollektiv zeigte sich also ein ähnlich guter Therapieerfolg für beide Altersgruppen.

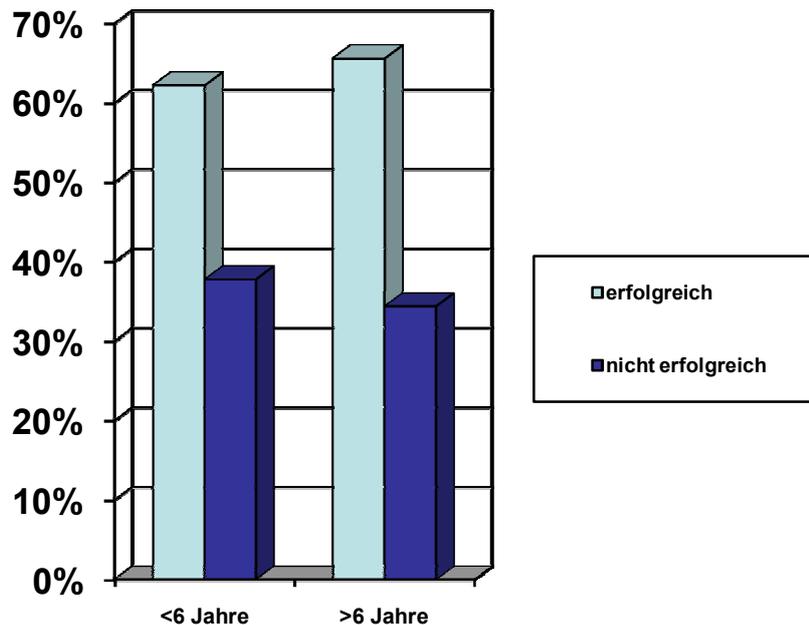


Abbildung 22: Therapieerfolg nach Altersgruppen im Kollektiv der Spitzfußtherapie

Für den Vergleich des Therapieerfolges nach Altersgruppen in den Therapiegruppen Arm, Adduktoren, Hüftbeuger und Kniebeugemuskelatur sind die Patientenzahlen zu klein, daher ist ein sinnvoller Vergleich nicht möglich. Bei diesen Gruppen ist der Therapieerfolg bezogen auf das Alter bei Beginn der Therapie nicht analysierbar. Es zeichnet sich allerdings der gleiche Trend wie in den Gruppen Gesamtkollektiv, Multilevel und Spitzfuß ab. Ein deutlicher Unterschied des Therapieerfolges ließ sich für die beiden Altersgruppen nicht erkennen.

### 3.5 Habituelle Spitzfuß

Die Auswertung der Therapie der Patienten mit habituellem Spitzfuß erfolgte aufgrund der geringen Fallzahlen rein deskriptiv.

Bei 9 Patienten wurde nach ausführlicher Diagnostik inklusive neurophysiologischer Untersuchungen und Magnetresonanztomographie (MRT) die Ausschlussdiagnose eines habituellen Spitzfußes gestellt. Davon waren 8 der Patienten männlich, eine Patientin war weiblich. Die Bewertungen der Eltern waren bei einem Patienten positiv, bei 4 Patienten negativ. Die Bewertungen der Physiotherapeuten waren bei einem Patienten positiv, bei 3 Patienten negativ.

Bei einem Patienten wurde ein deutlicher Erfolg der Botulinumtoxintherapie beschrieben. Bei einem anderen Patienten wurde bereits nach der ersten Injektion eine vollständig ausbleibende Wirkung beschrieben, die sich auch im Verlauf nicht einstellte. Bei einem dritten Patienten trat im Verlauf ein Nachlassen der Wirkung auf. Nach einer Dosiserhöhung wurde wieder eine gute Wirkung der Therapie beschrieben. Die übrigen Patienten zeigten eine mäßige Wirkung der Therapie, unter der, gemeinsam mit orthopädischen Maßnahmen, wie zum

Beispiel Orthesen, Nachtlagerungsschienen oder Gips, und physiotherapeutischer Therapie eine Verschlechterung der Spitzfußhaltung verhindert werden konnte.

Bei einem Patienten wurde bereits eine deutlich verkürzte Achillessehne als Resultat des habituellen Spitzfußes beschrieben.

Da das Therapieziel bei der Behandlung des habituellen Spitzfußes nicht darin besteht, eine Verschlechterung der Spitzfußhaltung aufzuhalten, sondern diese zu verbessern bzw. aufzuheben, wurde das Therapieziel bei lediglich einem Patienten erreicht.

### **3.6 Prospektive Interviews mit den Eltern zur möglichen Verbesserung der Alltagsfähigkeiten von Kindern, angelehnt an das COPM-Messinstrument**

Bei  $n=9$  Patienten mit Multileveltherapie erfolgte eine prospektive Auswertung des Therapieerfolges anhand von Fragebögen, die an das COPM (s.o.) angelehnt waren. Die Patienten bzw. deren Eltern wurden vor der Injektion mit Botulinumtoxin und eine definierte Zeit danach zu selbst formulierten Zielen, deren mögliche Ausführung und der Zufriedenheit damit befragt. Das Zeitintervall zwischen den Befragungen lag bei 7 der Patienten bei 2 Monaten und bei 2 Patienten bei 7 Monaten. Ein Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen, da der Zeitraum zwischen den Befragungen nicht ausreichend lang war. Der Bogen ist damit nicht auswertbar.

Die Patienten formulierten Ziele wie zum Beispiel selbständiges Laufen, stabiles Stehen, Sitzen im Autositz oder Rollstuhl, Anziehen, Duschen, selbständiger Toilettengang, bewusstes Steuern der Muskulatur, Wickeln, Krabbeln, Lagerung nachts, Tolerierung der Orthesen, Transfer, Muskelzucken, alleine Trinken, Bobbycar fahren, Kopffrotation oder Fahrrad fahren.

Durch die Ermittlung von Gesamtausführungs- und Gesamtzufriedenheitswert als Mittelwert der einzelnen Ausführungs- bzw. Zufriedenheitswerte vor und nach der Therapie war eine Veränderung der Ausführung und der Zufriedenheit darstellbar. Diese Werte für die Veränderung der Ausführung und der Zufriedenheit ergaben sich aus der Differenz der Gesamtausführungs- bzw. Gesamtzufriedenheitswerte vor und nach der Therapie.

Der Gesamtausführungswert (10 ist das bestmögliche Ergebnis, 1 das schlechteste Ergebnis) vor der Injektion erreichte Werte von 2,25 bis 6,4 mit einem Mittelwert von 3,71. Der Gesamtausführungswert nach der Therapie lag zwischen 2,75 und 9,25 mit einem Mittelwert von 6,46. Die Beurteilung der Ausführung verbesserte sich bei allen Patienten. Die Verbesserung reicht von einem Wert von 0,5 bis zu einem Wert von 4,8. Der Mittelwert der Verbesserung betrug 2,75.

Der Gesamtzufriedenheitswert vor der Injektion befand sich bei Werten zwischen 2,3 und 8,2 mit einem Mittelwert von 4,98. Der Gesamtzufriedenheitswert nach Behandlung reichte von 2,5 bis 10 mit einem Mittelwert von 7,55. Die Veränderung der Zufriedenheit erreichte Werte von -2,25 bis 7,25. Der Mittelwert betrug 2,56.

Bei einem Patienten wurde eine leichte Verbesserung des Ausführungswertes mit 0,5 verzeichnet, aber eine Verschlechterung des Zufriedenheitswertes (-2,25). Bei einem anderen Patienten verbesserte sich die Beurteilung der Ausführung um vier Punkte, die Zufriedenheit blieb jedoch gleich. Bei allen anderen Patienten veränderten sich sowohl die Ausführung als auch die Zufriedenheit positiv.

In den folgenden Graphiken werden die Veränderung der Ausführung und der Zufriedenheit für jeden Patienten einzeln dargestellt.

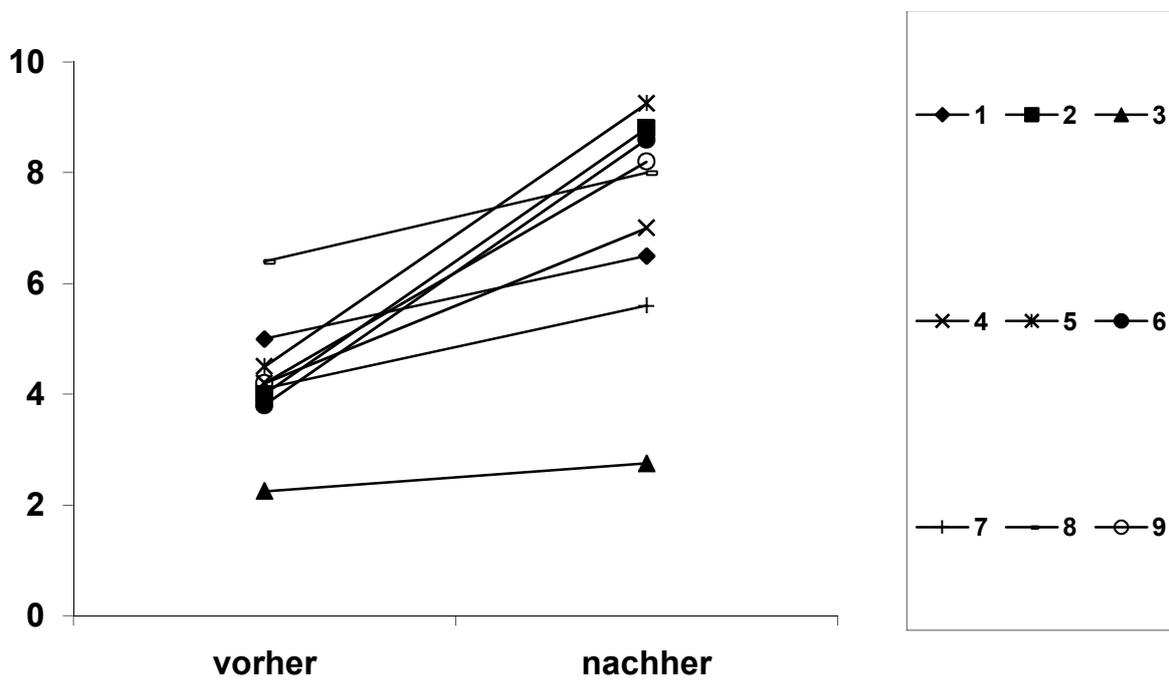


Abbildung 23: Ausführungswerte vor und nach Behandlung für jeden Patienten

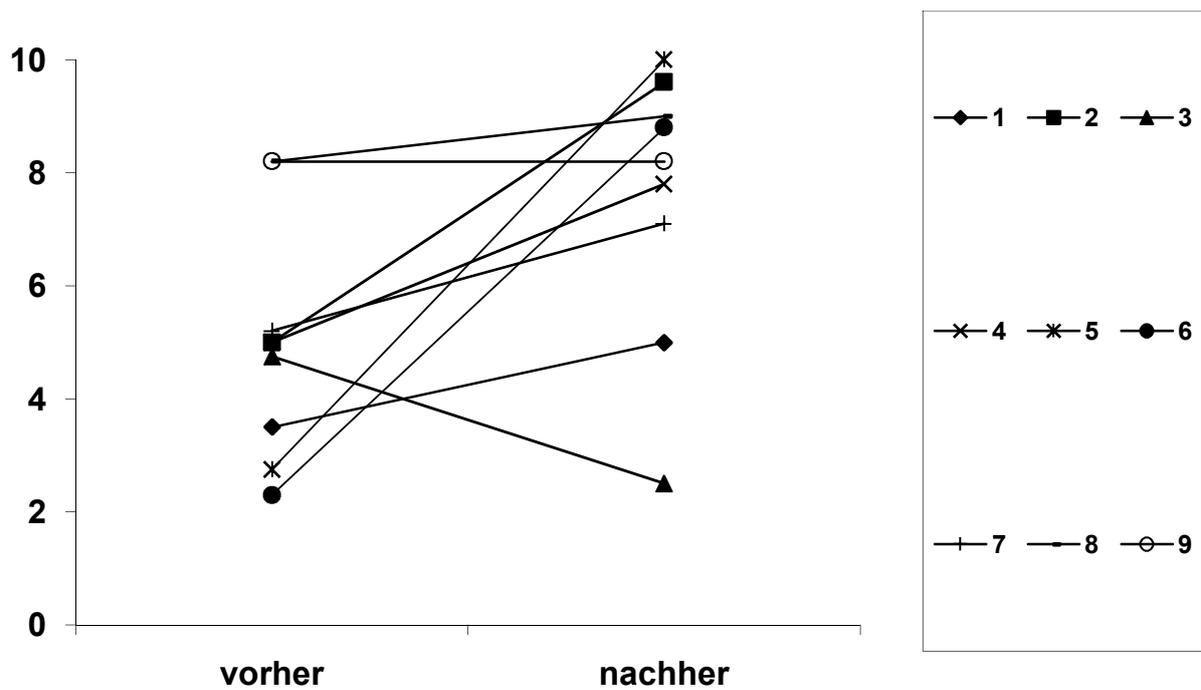


Abbildung 24: Zufriedenheit mit den einzelnen motorischen und sozialen Zielen vor und nach Behandlung für jeden Patienten

## 4. DISKUSSION

Die infantile Zerebralparese ist die häufigste Bewegungsstörung bei Kindern (SCPE 2000) und ist ein versorgungsrelevantes Problem. Die Ursachen für eine Zerebralparese sind vielfältig: Frühgeburtlichkeit, hypoxisch-ischämische Enzephalopathien, Unfälle und Hirnanlagestörungen sind häufige Ursachen. Prävention wäre die beste Therapie und wirkt auch, aber durch die Fortschritte in der Intensivmedizin sehen wir keine signifikante Abnahme der Häufigkeit in Kindesalter. Ziel der multimodalen und multidisziplinären Therapie muss es sein sekundäre Schäden an Gelenken und Haltung zu verhindern und eine optimale Lebensqualität mit nur milden Langzeitauswirkungen zu erreichen. Dazu gibt es zahlreiche Ansätze und sich entwickelnde Therapiekonzepte. Die genauere Beobachtung der Langzeitauswirkungen hat zu immer besser angepassten Konzepten geführt.

Botulinumtoxintherapie ist nur ein Ansatz in diesem Gesamtkonzept, aber inzwischen ein wichtiger Baustein in der Behandlung der infantilen Zerebralparese. Daher werden mit der vorliegenden Arbeit die Fragen beantwortet, ob Botulinumtoxintherapie eine erfolgreiche Behandlungsform darstellt und ob dieser sich wandelnde und entwickelnde Therapieansatz hin zur Multileveltherapie in der Tat eine Weiterentwicklung ist. Darüber hinaus beantwortet die Arbeit die Frage nach einem optimalen Therapiebeginn und geht auch der Frage nach ob Botulinumtoxin auch bei einer nicht organischen Störung mit der klinischen Auswirkung eines Spitzfußes ein geeignetes Therapiekonzept ist. Prospektiv wurde versucht Elternerwartungen und Zufriedenheit zu messen und die Therapieerwartungen daran zu adaptieren.

### 4.1 Effekte der Multileveltherapie versus eine Lokalthherapie (ohne den gelenkübergreifenden Aspekt)

#### 4.1.1 Therapieerfolg

Insgesamt konnten wir mit der Botulinumtoxin A-Therapie einen guten Behandlungserfolg zeigen. Im Gesamtkollektiv (n=196) setzten 67 Patienten (34,2%) die Therapie fort und 68 Patienten (34,7%) hatten die Behandlung erfolgreich beendet. Das heißt in der Einschätzung der Eltern, Therapeuten und Ärzte war die Therapie im Gesamtkollektiv bei 135 Patienten (68,9%) erfolgreich. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Erwartungen des Erfolges dieser Behandlungsform im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Zentren, die eine multimodale Therapie für diese Kinder anbieten. Erfolgreich behandelt wurde in dieser Untersuchung definiert als beendet mit Erreichen des Therapieziels oder Fortsetzung der Behandlung. Bei den nicht erfolgreich beendeten Therapien haben viele Patienten zunächst angesprochen, im Langzeitverlauf wurden die Therapieziele aber nicht erreicht, das die Therapie zu keiner Zeit etwas bewirkt hat, kam sehr selten vor.

Andere Studien beschreiben einen Therapieerfolg von 75% (Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) et al. 2007). In vielen Studien zur Wirksamkeit von Botulinumtoxin bei Kindern mit Zerebralparese konnte ein guter und signifikanter Behandlungserfolg beschrieben werden (Boyd und Hays 2001; Molenaers et al. 2006; Desloovere et al. 2007; Hoare et al. 2010; Molenaers et al. 2010; Coutinho dos Santos et al. 2011). In einer Multicenterstudie mit 9 Zentren untersuchten Koman et al. an insgesamt 207 Kindern mit fokaler Spastik im

Musculus soleus und Musculus gastrocnemius die Wirksamkeit und Sicherheit von Botulinumtoxin. Von den 75% der Patientien, die die Therapie für mindestens ein Jahr durchführten, zeigten sich bei 58% deutliche Therapieerfolge. Gelenkstellung und Gangbild verbesserten sich deutlich und mit der Behandlungsdauer zunehmend (Koman et al. 2001). Molenaers et al. konnten zeigen, dass durch die Therapie mit Botulinumtoxin eine chirurgische Therapie oft herausgezögert oder sogar vermieden werden kann (Molenaers et al. 2004).

In bestimmten Untergruppen, z. B. isolierte Behandlung der Adduktorenspastik waren die Fallzahlen gering, so dass nur eine deskriptive Auswertung möglich war. Aber auch in diesen Gruppen zeigte sich ein Therapieerfolg. Die kleinen Patientenzahlen dieser Kollektive erklären sich durch die Indikationsstellung zur Multileveltherapie. Da in den meisten Fällen die Spastik von proximal nach distal zunimmt waren die Kinder mit einer Indikation zur Behandlung der proximalen Muskelgruppen eher schwerer betroffen, daher wurde bei diesen Patienten häufiger die Indikation zur Multileveltherapie gestellt statt streng lokalisierter Injektion. Indikationen zur isoliert lokalisierten Therapie proximaler Muskeln waren nicht anders beherrschbare Hüftschmerzen oder ausschließlich pflegerische Gründe.

#### 4.1.2 Bewertungen von Eltern und Physiotherapeuten

Um die Zufriedenheit mit der Therapie und so letztlich auch den Therapieerfolg abzubilden wurden die Therapiebewertungen der Eltern und der behandelnden Physiotherapeuten miteinander verglichen.

Im Gesamtkollektiv beschreibt die deutliche Mehrheit der Eltern (75,7%) einen Therapieerfolg. Auch die Physiotherapeuten sahen mehrheitlich (66,2%) einen Therapieerfolg.

Bei 66,1% der Patienten sahen Eltern und Physiotherapeuten übereinstimmend einen Therapieerfolg. Bei 23,4% der Patienten bewerteten sowohl Eltern als auch Physiotherapeuten die Therapie als nicht erfolgreich. Damit ergab sich bei 89,5% der Patienten eine Übereinstimmung in der Bewertung des Therapieerfolges von Eltern und Physiotherapeuten. Warum es eine etwa 10%ige Abweichung gab lässt sich nur spekulativ beantworten. Die Physiotherapeuten bewerten nach klinischen Tests oder physiotherapeutischen Übungen, während die Eltern ihr Kind im Alltag erleben und auch dort kleinste Verbesserungen in die positive Therapiebewertung mit einfließen. Dennoch gibt es insgesamt eine hohe Übereinstimmung in der Bewertung, obwohl unterschiedliche Aspekte für die Kinder, die Eltern und die Therapeuten wichtig sind.

Diese hohe Übereinstimmung ist ein Hinweis auf die Bedeutung der frühen Einbeziehung aller involvierten Berufsgruppen in die Therapieentscheidung und die Auswertung sowie die kontinuierliche Verbesserung des therapeutischen Prozesses.

Bei getrennter Betrachtung zwischen der Multileveltherapie und der isolierten Therapie einzelner Muskeln, meist bei spastischer Diplegie war die Therapie bei 80,9% versus 69,8% in der Bewertung der Eltern und bei den Physiotherapeuten mit 73,2% versus 57,4% erfolgreich. Damit zeigt sich neben einem insgesamt hohen Therapieerfolg auch in der Bewertung durch Eltern und Physiotherapeuten die Multileveltherapie deutlich als eine erfolgreiche Behandlungsmethode. Dieses Ergebnis unterstreicht, dass die Multileveltherapie mit einem die gesamte Statik berücksichtigendem Ansatz gegenüber der lokalen Therapie, wie

sie schon in der Auswertung des Therapieerfolges dargestellt wurde (s.o.) und wie sie auch in der Literatur beschrieben wird (s.o.) erfolgreich ist.

Dieses Ergebnis ist erstaunlich, da die Patienten die einer Multileveltherapie zugeführt wurden in aller Regel schwerer betroffen waren und ist ein Hinweis das die kontinuierliche Verbesserung der Therapie nicht nur mit Botulinumtoxin ein guter und erfolgreicher Ansatz ist.

In der Behandlung der übrigen Muskelgruppen (obere Extremität, Adduktoren, Kniebeugemuskulatur, Hüftbeugemuskulatur) zeigte sich ein ähnlicher Trend. Allerdings waren die Patientenzahlen in diesen Untergruppen zu gering, um sie prozentual auszuwerten. Die geringen Zahlen sind letztlich ein Ausdruck der steigenden Bedeutung der Multileveltherapie.

#### 4.1.3 Gross Motor Function Classification Scale (GMFCS) im Kollektiv der Multileveltherapie

Im Rahmen der Multileveltherapie kam es bei fünf Patienten zu einer Verbesserung der GMFCS-Einstufung. Dabei verbesserte sich ein Patient um zwei Stufen, vier Patienten konnten um jeweils eine Stufe besser bewertet werden. Die übrigen 79 Patienten behielten das vor Therapiebeginn vergebene GMFCS-Level bei. Eine Verschlechterung trat bei keinem Patienten auf.

Das ist nicht so überraschend, die Botulinumtoxintherapie richtet sich zwar auf einzelne Muskeln oder Gruppen von Muskeln, die funktionell zusammenhängen, aber sie vollbringt keine Wunder. Weitere Muskeln sind weiter spastisch und es gibt einen Wirkungsverlust. Die Therapie richtet sich vielmehr mit der Definition von Behandlungszielen auf näher liegende Ziele, z.B. bessere Orthesentoleranz, Verbesserung der Lebensqualität und Schmerzreduktion. Daher sind übergeordnete Ziele wie eine Stufenverbesserung in der GMFCS kaum zu erreichen. Ein Kind, das am Rollator läuft, wird nach Botulinumtoxintherapie besser am Rollator laufen, aber selten plötzlich frei laufen können.

#### 4.1.4 Vergleich von Multileveltherapie und lokaler Therapie ohne funktionellen Ansatz

In der vorliegenden Arbeit wurde ein ambulan- und alltagstauglicher Ansatz getestet. Es wird die Wirksamkeit der Multileveltherapie gegenüber der lokalen Therapie, bei der lediglich einzelne Muskeln ohne funktionellen Aspekt behandelt werden, dargestellt werden. Dabei wurden die Therapieergebnisse der Patienten, die eine Multileveltherapie erhielten verglichen mit den Ergebnissen des restlichen Kollektivs, das als Gruppe der „Lokaltherapie“ zusammengefasst werden kann.

In der Literatur wird die Botulinumtoxin A-Therapie insgesamt bei Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen als etabliert und erfolgreich beschrieben (Boyd und Hays 2001; Molenaers et al. 2006; Desloovere et al. 2007; Hoare et al. 2010; Molenaers et al. 2010; Coutinho dos Santos et al. 2011). Die meisten dieser Studien beschäftigen sich mit der isolierten, auf einen Muskel bezogenen Therapie (Koman et al. 1993; Calderon-Gonzales et al. 1994; Cosgrove et al. 1994; Koman et al. 1994; Massin und Allington 1999; Boyd et al.

2000; Hesse et al. 2000; Koman et al. 2000; Suputtitada 2000; Ubhi et al. 2000; Sarioglu et al. 2003; Slawek und Klimont 2003; El-Etribi et al. 2004).

Anhand differenzierterer klinischer Untersuchungen, wie zum Beispiel der automatisierten Ganganalyse, konnte im Laufe der Zeit gezeigt werden, dass für ein optimales Behandlungsergebnis die Behandlung mehrerer Muskeln und Muskelgruppen notwendig ist (Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) et al. 2007). Im operativen Bereich zeigten Wenger und Rang schon 1993, dass aus biomechanischen Gründen möglichst alle beteiligten Muskelgruppen in derselben Sitzung behandelt werden sollten, um ein besseres Ergebnis zu erzielen (Wenger und Rang 1993). Genauso sollte auch die Therapie mit Botulinumtoxin auf mehreren Ebenen gleichzeitig erfolgen, wenn die klinische Untersuchung das nahelegt. Durch eine zeitgleiche Behandlungsserie aller beteiligten Muskeln kann die Ausrichtung der betroffenen Gelenke verbessert werden (Molenaers et al. 2004). Daher hat sich die Multileveltherapie entwickelt, bei der mindestens zwei Muskelgruppen, die zu unterschiedlichen Bewegungen über zwei Gelenke führen, gleichzeitig in derselben Therapiesitzung injiziert werden (Heinen et al. 2006 b).

Die Multileveltherapie hat sich in einzelnen Arbeiten unter besonderen Bedingungen der lokalen Therapie mit Injektion einzelner Muskeln gegenüber als sinnvoller und wirksamer herausgestellt (Molenaers et al. 2009). Die Injektionen wurden hierbei im Operationsaal in hoher Dosis und mit folgender Gipsversorgung durchgeführt. Allerdings ist dieses Vorgehen mit einem sehr hohen Aufwand verbunden, der im üblichen Ambulanzsetting nicht durchgeführt werden kann.

In dieser Studie wurde der Vergleich zwischen isolierter Behandlung und Multileveltherapie durchgeführt. Auch hier ist - aufgrund des zugrunde liegenden Krankheitsbildes - die Gruppe der Multilevel-Patienten am größten.

Die größte Gruppe innerhalb der isolierten Therapieformen bildet daher die Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit spastischer Diplegie und resultierendem isolierten Spitzfuß.

Im direkten Vergleich schneidet die Multileveltherapie in allen drei Bewertungskriterien (Therapieerfolg bzw. Erreichen der Therapieziele / Bewertung der Eltern / Bewertung der Physiotherapeuten) deutlich besser ab als die lokale Therapie, wie bereits im Abschnitt 4.1.2 dargestellt.

Fasst man alle Patienten, die eine lokale Therapie erhielten, zu einem Kollektiv der „Lokaltherapie“ zusammen und vergleicht dieses mit dem Kollektiv der Patienten, die eine Multileveltherapie erhielten, dann zeigt sich auch hier ein deutlich besserer Therapieerfolg bei der Multileveltherapie. In der Gruppe der Multileveltherapie wurde das Therapieziel bei 77,4% der Kinder erreicht. Die lokale Therapie war bei 62,5% der Kinder erfolgreich.

Dies ist umso eindrucksvoller, da die Kinder, die eine Multileveltherapie erhielten, in der Regel kränker, bzw. stärker von der spastischen Erkrankung betroffen und beeinträchtigt waren und höher GMFCS-klassifiziert waren als die Kinder, die eine lokale Therapie erhielten. Daher ist die Überlegenheit der Multileveltherapie eigentlich noch etwas höher zu bewerten, ohne dies direkt messen zu können.

Die funktionell orientierte Multileveltherapie ist nach den vorliegenden Daten der isolierten lokalen Therapie mit Botulinumtoxin A trotz schwerer betroffener Patienten überlegen. Um langfristig gute Behandlungsergebnisse zu erreichen, sollte daher die gesamte Statik des Kindes berücksichtigt werden und der Therapieansatz ein ganzheitlicher und funktionell orientierter sein.

## 4.2 Einfluss des Alters auf den Therapieerfolg

Die aktuelle Datenlage beschreibt, dass eine Botulinumtoxin A-Therapie bei jüngeren Kindern erfolgreicher sei als bei Kindern > 6 Jahre (Reichel 2004). Diese Altersgrenze ergibt sich aus der Tatsache, dass die Entwicklung der motorischen Abläufe und das Erlernen des Gehens bis zum 6. Lebensjahr abgeschlossen sind. Daher existiert auch die Hypothese, durch einen frühen Therapiebeginn ließe sich für die motorische Entwicklung des Kindes das größtmögliche Potential ausschöpfen und das bestmögliche Behandlungsergebnis erreichen. Daher gilt, dass eine Botulinumtoxintherapie so früh wie möglich begonnen werden sollte (Rosenbaum et al. 2002; Berweck und Heinen 2004). Je früher der Behandlungsbeginn ist, desto bessere Therapieergebnisse werden erreicht (Cosgrove et al. 1994). In vielen Studien wird ein gutes Ansprechen von jüngeren Kindern auf eine Botulinumtoxin A-Therapie beschrieben (Reichel 2004). Studien, die einen direkt Vergleich des Therapieerfolgs bei jüngeren und älteren Kindern anstellen, liegen bisher nicht vor.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des Alters der Patienten bei Behandlungsbeginn auf den Therapieerfolg betrachtet. Diese Betrachtung wurde für das Gesamtkollektiv sowie die beiden Untergruppen Multileveltherapie und Spitzfuß angestellt. Die übrigen Untergruppen eigneten sich aufgrund der zu geringen Patientenzahlen nicht für diese Betrachtung. Unterschieden wurde zwischen einem frühen und einem späten Behandlungsbeginn. Die Altersgrenze zwischen frühem und spätem Behandlungsbeginn wurde der Literatur entsprechend bei 6 Jahren angelegt. Dazu wurden die Patienten in Altersgruppen aufgeteilt: kleiner gleich 6 Jahre und größer 6 Jahre bei Beginn der Therapie.

Von den 196 Kindern im Gesamtkollektiv waren insgesamt 90 Patienten (45,9%) zu Beginn der Therapie 6 Jahre alt oder jünger, 106 Patienten (54,1%) waren älter als 6 Jahre.

Der Therapieerfolg bezogen auf das Alter der Patienten bei Behandlungsbeginn war jeweils in beiden Altersgruppen ähnlich gut. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand weder für das Gesamtkollektiv noch für die Multilevel- oder die Spitzfußgruppe.

Im Gesamtkollektiv war die Therapie bei den Kindern unter 6 Jahren zu 70% erfolgreich. Bei den Kindern mit späterem Behandlungsbeginn wurde zu 67,9% ein Erfolg erreicht. Im Kollektiv der Multileveltherapie wurde bei 79,5% der Kinder mit frühem Therapiebeginn die Behandlung als erfolgreich bewertet. Bei den Kindern mit späterem Beginn der Behandlung lag in 75,6% der Fälle ein Erfolg vor. Im Kollektiv der Spitzfußbehandlung war die Therapie bei 62,2% der Kinder, die jünger als 6 Jahre waren, erfolgreich. Bei den älteren Kindern lag bei 65,6% ein Therapieerfolg vor. In diesem Kollektiv ist im Gegensatz zum Gesamt- oder Multilevelkollektiv der Erfolg der älteren Kinder sogar etwas größer als der der jüngeren Kinder. Insgesamt ließ sich aber in keinem Kollektiv ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen feststellen. Kritisch angemerkt werden muss allerdings, dass der Effekt auf die Langzeitprognose in den unterschiedlichen Altersgruppen in unserer Untersuchung wie auch in der Literatur fehlt.

Das Alter der Patienten zu Behandlungsbeginn hat im Gegensatz zu den Literaturdaten den Behandlungserfolg im Untersuchungszeitraum nicht signifikant beeinflusst. Es wurden in beiden Altersgruppen ähnlich gute Therapieerfolge erzielt. Die bisherige Literaturmeinung, dass die Therapie erfolgreicher ist, je jünger die Patienten sind, hat sich damit nicht bestätigt. Damit ist auch bei älteren Kindern - und vermutlich auch bei Erwachsenen - eine Botulinumtoxin A-Therapie, zum Beispiel in Form einer Multileveltherapie, hilfreich und sinnvoll.

### **4.3 Die Botulinumtoxinwirkung bei nicht hirnorganisch bedingter Tonuserhöhung ohne Pyramidenbahnläsion am Beispiel des habituellen Spitzfußes**

Beim habituellen Spitzfuß handelt es sich nicht um eine zerebrale, spastische Störung, sondern vielmehr um eine gewohnheitsmäßige Fehllhaltung, bei der die Patienten mit dem Vorfuß auftreten. Der habituelle Spitzfuß ist eine Ausschlussdiagnose (Weber 1978; Shulman et al. 1997; Sala et al. 1999). Die habituelle Fehllhaltung kann in einer Verkürzung der Achillessehne und damit letztlich in einer strukturellen Deformität enden (Hall et al. 1967). In der Literatur existieren einzelne Berichte von habituellem Spitzfuß nach Benutzung eines sogenannten „Gehfrei“ mit der Konsequenz einer operativen Achillessehnenverlängerung (Engelbert et al. 1999).

Besteht ein habituelle Spitzfuß über das 3. Lebensjahr hinaus oder geht er einher mit strukturellen Veränderungen, ist die Indikation für eine Therapie gegeben (Eastwood et al. 1997; Policy et al. 2001). Die Art der Therapie ist abhängig von der passiven Ausgleichbarkeit der Deformität. Liegt keine Verkürzung der Wadenmuskulatur vor, ist eine Therapie mit Botulinumtoxin möglich. Die Behandlung mit Botulinumtoxin verspricht neben einer Tonusreduktion in dem betroffenen Bereich eine bessere Toleranz von Orthesen oder Gipsen. Für die Kombination dieser beiden Methoden werden in der Literatur gute Therapieergebnisse beschrieben (Gormley et al. 1997; Brouwer et al. 2000).

In dieser Studie erfolgte die Betrachtung des habituellen Spitzfußes aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie getrennt von der übrigen Datenauswertung. Bei einer geringen Patientenanzahl (n=9) wurde die Auswertung deskriptiv durchgeführt.

Insgesamt zeigte sich ein kaum sichtbarer Therapieerfolg. Lediglich bei einem Patienten wurde eine Verbesserung der Spitzfußhaltung durch die Botulinumtoxintherapie beschrieben. Alle übrigen Patienten zeigten keine Veränderungen im Untersuchungszeitraum in der Spitzfußhaltung unter der Behandlung. Die Spitzfußhaltung nahm zwar nicht weiter zu, war aber auch nicht rückläufig. Als erfolgreiche Therapie wurde jedoch nur eine anhaltende Besserung der Spitzfußhaltung gewertet. Bei einem Patienten wurde sogar eine Verschlechterung mit Zunahme der Spitzfußhaltung festgestellt.

Entgegen der Literatur war in unserer Studie bei der Behandlung des habituellen Spitzfußes mit Botulinumtoxin kein Erfolg zu verzeichnen. Dieses Behandlungskonzept scheint daher bei Kindern mit habituellem Spitzfuß im durchgeführten Setting nicht hilfreich.

Der fehlende Erfolg der Botulinumtoxintherapie bei diesen Patienten ist sicherlich auch darauf zurückzuführen, dass keine organische Ursache vorliegt. Spastik und Muskelverkürzungen treten eher sekundär auf. Das Behandlungskonzept beim habituellen Spitzfuß sollte daher ein anderes sein als bei Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen auf dem Boden einer Zerebralparese. Vermutlich stehen hier Psycho- und Physiotherapie im Vordergrund. Die Therapie des habituellen Spitzfußes mit Botulinumtoxin erscheint daher in dem von uns durchgeführten Konzept mit Injektion und Orthesen nicht sinnvoll.

### **4.4 Prospektive Untersuchung der Erwartungen und Zufriedenheit der Eltern mit einem strukturierten Interview**

Das strukturierte Interview mit dem sogenannten Candian Occupational Performance Measurement Instrument (COPM) stellt ein valides und gut einsetzbares Messinstrument für den Therapieerfolg dar. Ursprünglich für die Evaluation ergotherapeutischer Therapien entwickelt, eignet er sich in modifizierter Form auch für die Auswertung anderer

Behandlungen, wie z.B. der Therapie mit Botulinumtoxin A. Diese Form der Evaluation ermöglicht eine sich ständig verändernde und sich den Bedürfnissen der Patienten anpassende Bewertung seiner Probleme. Der Patient ist in der Lage, selber zu benennen, welche Probleme für ihn im Alltag relevant sind, so dass an diesen gezielt gearbeitet werden kann während andere, vom Patienten als nicht so wichtig eingestufte Probleme eher in den Hintergrund treten können. In der Literatur wird die COPM als wichtiges und valides Instrument zur Beurteilung des Therapieerfolges beschrieben (Law et al. 1990; McColl et al. 2000; Carswell et al. 2004; McColl et al. 2005; Colquhoun et al. 2012).

In dieser Studie wurde mit Hilfe einer modifizierten Version des COPM prospektiv der Therapieerfolg von Kindern mit Botulinumtoxin A-Multileveltherapie bei zerebralen, spastischen Bewegungsstörungen prospektiv untersucht. Dabei wurden nach einer Auflistung der für den Patienten wichtigsten Probleme die mögliche Ausführung und die Zufriedenheit vor und nach der Therapie bestimmt. Bei den Patienten (n=10) erfolgte die Auswertung deskriptiv. Ein Patient konnte nicht in die Bewertung mit einbezogen werden, da die zweite Befragung nicht in einem ausreichenden Intervall nach der Therapie stattfand. Insgesamt zeigten sich trotz der geringen Patientenzahl deutliche und eindeutige Therapieerfolge. Diese äußerten sich in einer Zunahme sowohl der möglichen Ausführung als auch in der Zufriedenheit der Patienten bzw. deren Eltern. Bei einer Patientin zeigte sich trotz einer deutlichen Verbesserung der Ausführung eine geringere Zufriedenheit. Hier stellt sich die Frage, ob die Erwartungen der Patientin bzw. ihrer Eltern bezüglich der Therapie im Vorfeld nicht klar ausgesprochen wurden und das gemeinsam vereinbarte Therapieziel letztlich nicht als solches anerkannt wurde. Bei einem weiteren Patienten ließ sich ähnliches vermuten. Hier war eine deutliche Verbesserung der Ausführung zu verzeichnen bei gleichbleibender Zufriedenheit. Vermutlich stiegen die Ansprüche an die Therapie mit deren Erfolg. Bei allen anderen Patienten verbesserte sich sowohl die mögliche Ausführung als auch die Zufriedenheit. Dies dokumentiert einen guten Behandlungserfolg.

Die modifizierte Version des COPM scheint damit ein gutes Instrument zur Evaluation des Behandlungserfolges der Multileveltherapie bei Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen zu sein. Gleichzeitig wird erneut der Erfolg der Multileveltherapie mit Botulinumtoxin A bei Kindern mit Zerebralparese deutlich dargestellt. Neben der Beurteilung des Erfolges der gesamten Therapie zeigt dieses Messinstrument auch den Erfolg bzw. Verlauf der einzelnen Probleme. So kann die Therapie entsprechend den Bedürfnissen des Patienten modifiziert werden.

Daher stellt das COPM bzw. die modifizierte Version für Kinder ein lebendiges, individuelles Messinstrument dar, das eine optimale Anpassung der Therapie auf die Bedürfnisse des Patienten ermöglicht und von dem man sich eine realistischere Abbildung der Patientenzufriedenheit versprechen kann, als von herkömmlichen Fragebogen. Wichtig ist allerdings auch hier, bei der Benennung der Probleme auf realistische Erwartungen und Therapieziele zu achten.

Auch in der Literatur wird die COPM als erfolgreiches, sinnvolles und valides Instrument zum Messen und Bewerten von Therapieerfolgen beschrieben (s.o.). Die bisherige Datenlage deckt sich eindeutig mit unseren Ergebnissen. Das Formulieren eindeutiger und individueller Therapieziele ist für eine erfolgreiche Behandlung von sehr großer Bedeutung. Das heißt, Interviews zur Therapiezufriedenheit und zur Lebensqualität sind wichtig und sinnvoll, um nicht am eigentlichen Bedarf vorbei zu therapieren.

## 4.5 Interdisziplinarität

Die Beeinträchtigungen von Kindern mit Zerebralparese beinhalten verschiedene Störungen und Behinderungen. Daher ist ein übergeordnetes Therapiekonzept wichtig, das interdisziplinär verschiedene Fachgebiete der Medizin und der therapeutischen Berufe zusammen arbeiten und ineinander greifen lässt (Thompson et al. 1983; Levitt 1986; Bleck 1987; Miller 2005).

Die Kombination von medikamentösen, physiotherapeutischen, ergotherapeutischen, orthetischen und chirurgischen Methoden ist sinnvoll und wichtig.

Die Behandlung mit Botulinumtoxin ist keine isolierte Therapie. Der Behandlungsansatz sollte immer integriert sein. Grundsätzlich ist Botulinumtoxin mit dem gesamten Spektrum konservativer und chirurgischer Maßnahmen kombinierbar. Ziel ist die Nachhaltigkeit der Behandlung von spastischen Bewegungsstörungen mit einer verbesserten und verlängerten Wirkung der Therapie (Molenaers et al. 2004). Voraussetzung dafür sind ein kompetentes, interdisziplinäres Behandlungsteam und ein individuelles Konzept für jedes Kind.

Der Kombination mit den Bereichen Physiotherapie und Orthopädietechnik fällt eine besonders große Bedeutung zu. Der Einsatz von Orthesen kann z.B. durch Botulinumtoxin erst möglich werden, aber gleichzeitig das Therapieergebnis maßgeblich verbessern (Bottos et al. 2003; Ackmann et al. 2005). Ebenso können physiotherapeutische Maßnahmen zum Teil erst durch Botulinumtoxininjektionen möglich gemacht werden und auf der anderen Seite den Therapieerfolg unterstützen und sichern. Botulinumtoxin führt also durch Reduktion der Spastik zu einer besseren Toleranz von orthopädischen Hilfsmitteln und durch bessere Dehnbarkeit zu einer zielführenden Durchführung der Physiotherapie (Dressler et al. 2005). Die Maßnahmen insgesamt dienen der Steigerung der Qualität der Versorgung der betroffenen Kinder.

Aufgrund der Komplexität der durch eine Hirnschädigung verursachten Probleme von Kindern mit Zerebralparese ist die Behandlung der Komorbiditäten bedeutsam, z. B. die antikonvulsive Therapie einer Epilepsie. Diese notwendigen Therapien wurden bei den in unserer Arbeit untersuchten Kindern unverändert fortgeführt.

Die Kinder erhielten weiterhin alle eine individuelle physiotherapeutische Betreuung und wurden nach Bedarf orthopädietechnisch versorgt.

Kam es im Verlauf zu einem Nachlassen der Botulinumtoxinwirkung bzw. war der Therapieerfolg mit Botulinumtoxin im Verlauf nicht mehr zufriedenstellend, wurden diese Kinder anderen Therapieoptionen zugeführt. Sie erhielten dann zum Beispiel eine Behandlung mit intrathecalem Baclofen oder wurden der operativen kinderorthopädischen Therapie zugeführt. Diese Kinder finden sich in unserer Studie in dem Kollektiv „Therapie negativ beendet“. Ihre Botulinumtoxintherapie wurde als nicht erfolgreich gewertet. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass die Therapie bei der Mehrzahl dieser Kinder nicht von Beginn an erfolglos war, sondern die positive Wirkung im Verlauf (z.T. erst nach Jahren) nachgelassen hat. Damit haben auch diese Kinder insgesamt vom Botulinumtoxin profitiert, etwa weil eine Operation verzögert werden und erst zu einem späteren Zeitpunkt, bei älterem Kind, durchgeführt werden musste.

Die interdisziplinäre Behandlung und die regelmäßige Diskussion der Therapiealternativen bei den Kindern durch ein multiprofessionales Team ist eine Notwendigkeit und definiert den Qualitätsanspruch.

## 4.6 Botulinumtoxin – Stärken und Schwächen

Die Wirkung des Botulinumtoxins beruht auf einer Hemmung der Acetylcholinfreisetzung aus cholinergen Nervenenden.

Durch die Hemmung der Acetylcholinausschüttung wird der Tonus des injizierten Muskels herabgesetzt. Dadurch wird die Spastik vermindert und der muskuläre Gegenspieler kann besser arbeiten. Dies verbessert die Orthesentoleranz und führt zu einer besseren Dehnbarkeit in der Physiotherapie. Weiterhin wird durch das Botulinumtoxin auch die Erregung an den intrafusalen Muskelfaserspindeln blockiert und so deren afferente, Tonus steigernde Rückkopplung zum Rückenmark (über Ia/II-Fasern) vermindert (Dressler et al. 2005).

Durch den Wirkmechanismus erklären sich die verzögert einsetzende Wirkung, die etwa 7-14 Tage nach der Injektion beginnt sowie die zeitlich begrenzte Wirkdauer von ungefähr zwei bis vier Monaten. Das heißt, der Therapieerfolg ist nicht sofort sichtbar, sondern tritt erst nach ein bis zwei Wochen ein. Weiterhin ist er zeitlich begrenzt, so dass wiederholte Behandlungen notwendig sind.

Da es sich bei der Therapie mit Botulinumtoxin A um elektive und wiederholte Injektionen handelt, wird in der Literatur die Vermeidung von Schmerzen bei der Behandlung gefordert (Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) et al. 2007). In dieser Studie wurde konsequent auf eine schmerzfreie Therapie geachtet. Je nach Ausmaß der Injektionen reichte dies von einer Analgesie, zum Beispiel durch Emla-Pflaster, über eine Sedierung bis hin zur Narkose.

Weiterhin wurde eine schnelle und präzise lokalisierte Injektion dadurch gewährleistet, dass die Behandlungen bei allen Patienten ultraschallgesteuert durchgeführt wurden. Die ultraschallgestützte Injektionstechnik wird in der Literatur als die zuverlässigste Methode bei Kindern und Jugendlichen beschrieben, die zugleich schmerzfrei und schnell durchführbar ist (Berweck et al. 2004; Schroeder et al. 2006).

Seit mehr als 20 Jahren wird Botulinumtoxin in der Medizin eingesetzt und stellt ein sicheres Therapieprinzip dar (Naumann und Jankovic 2004; Heinen et al. 2006 a; Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) et al. 2007). In der Therapie mit Botulinumtoxin A bei Kindern mit Zerebralparese ist das Auftreten unerwünschter Wirkungen zwischen 3% und 11% insgesamt sehr selten beschrieben (Koman et al. 2001). Molenaers et al. fanden unerwünschte Wirkungen bei weniger als 5% der Patienten. Es handelte sich um geringgradige Nebenwirkungen, die keine weiteren medizinischen Maßnahmen erforderten (Molenaers et al. 2004).

Die selten auftretenden unerwünschten Wirkungen lassen sich in drei unterschiedliche Typen aufteilen: Lokale unerwünschte Wirkungen, die direkt an der Injektionsstelle oder von dieser entfernt auftreten, generalisierte Nebenwirkungen und unerwünschte Wirkungen, die nicht aufgrund des Botulinumtoxins sondern durch die Behandlung an sich entstehen.

Auch in unserer Studie stellten unerwünschte Wirkungen des Botulinumtoxins kein signifikantes Problem dar. Bei keinem Patienten gab es einen Therapieabbruch durch Nebenwirkungen.

Einige Studien beschreiben nach wiederholten Botulinumtoxin-Injektionen eine Muskelatrophie. Choi Woo et al. untersuchten die Toxizität und unerwünschten Nebenwirkungen von Botulinumtoxin bei wiederholten Injektionen. Dazu verabreichten sie Ratten über 28 Tage täglich intramuskulär Botulinumtoxin in einer Menge von 1, 3 und 9 ng pro kg Körpergewicht und pro Tag. Bei der Gruppe, die 9 ng/kg/d Botulinumtoxin injiziert bekam, war eine Muskelatrophie zu beobachten. Diese äußerte sich in einem sinkenden Kreatininspiegel sowie in klinischen Symptomen und war in makroskopischen und histopathologischen Untersuchungen nachweisbar. Die Autoren betrachteten die bei den Ratten beobachtete Muskelatrophie nicht als toxischen Effekt, sondern als die

pharmakologische Wirkung des Botulinumtoxins. Sie kamen daher zu dem Schluss, dass die wiederholte intramuskuläre Anwendung von Botulinumtoxin zu einer Atrophie der Skelettmuskulatur führen kann (Choi Woo et al. 2007).

Kritisch zu diskutieren ist dabei allerdings, dass diese Ratten über 28 Tage lang täglich Injektionen mit Botulinumtoxin verabreicht bekamen. Diese Methode ist bei der therapeutischen Anwendung nicht üblich oder sinnvoll. Die Patienten bekommen maximal alle 3-4 Monate Botulinumtoxin verabreicht, also erst, wenn die Wirkungsdauer der vorherigen Injektion beendet ist. Die Studie von Choi Woo et al. kann also keinerlei Aussage dazu treffen, ob bei diesem Behandlungskonzept die Muskelatrophie überhaupt vorkommt und eine Rolle spielt. Zumal diese Nebenwirkung in klinischen Studien bisher nie beschrieben wurde. Auch bei unseren Patienten zeigten sich keinerlei klinische Hinweise auf eine Muskelatrophie. Weiterhin wurde diese Nebenwirkung lediglich in der Gruppe der Ratten, die mit 9 ng/kg Körpergewicht behandelt wurden, festgestellt. Das heißt, die Muskelatrophie scheint in diesem Versuch nur bei sehr hohen Mengen intramuskulär injizierten Botulinumtoxins aufzutreten. Bei Gruppen, die mit geringeren Dosen behandelt wurden, waren keine Hinweise auf eine Muskelatrophie zu finden. Bei der Behandlung mit Botulinumtoxin wird, auch bzw. gerade bei der Multileveltherapie, auf die maximale Gesamtdosis des zu verabreichenden Botulinumtoxins geachtet.

Das heißt, ob die Muskelatrophie bei der menschlichen Behandlung mit Botulinumtoxin überhaupt eine Rolle spielt, ist nicht klar und aufgrund der angewandten Behandlungsstrategien eher zweifelhaft.

Auch Frick et al. untersuchten die Langzeitwirkungen des Botulinumtoxins auf neuromuskuläre Funktionen. Dabei wurden Ratten 128 Tage nach der Verabreichung von Botulinumtoxin untersucht. Sie beschrieben eine dosisabhängige Reduktion der Muskelmasse nach Injektionen und eine damit verbundene verminderte Muskelkontraktion. Der spezifische Muskeltonus, also der Tonus pro Muskelmasse des Musculus tibialis in mg, war jedoch nicht vermindert (Frick et al. 2007). Die dosisabhängige Einschränkung der Muskelfunktion ist in der therapeutischen Anwendung ja gerade erwünscht und stellt den eigentlichen Zweck der Behandlung, nämlich die vorübergehende Reduktion der Muskelkontraktion bzw. der Spastik, dar. Aufgrund der Dosisabhängigkeit der Wirkung wird nach allgemeinen Leitlinien wie auch in unserer Studie eine gewisse Höchstmenge an Botulinumtoxin pro Behandlung nicht überschritten und das Behandlungsintervall (3 Monate Abstand) entsprechend gewählt. Damit ist es gelungen, die unerwünschten Wirkungen sehr gering zu halten. Auch in unserer Studie musste die Behandlung bei keinem Patienten aufgrund unerwünschter Wirkungen beendet werden.

Die wichtigste Ursache für ein unzureichendes Behandlungsergebnis oder ein Nichtansprechen der Therapie stellt eine falsch platzierte Injektion dar. Daher ist für die Durchführung der Botulinumtoxintherapie eine präzise Injektionstechnik wichtig (Chin et al. 2005; Lowe et al. 2006). Bei der Lokalisation der Muskeln durch alleiniges Tasten werden falsch platzierte Injektionen von 22% (im Musculus gastrocnemius) bis zu 88% (im Musculus tibialis posterior) beschrieben (Chin et al. 2003). In einer Studie bei erwachsenen Patienten wurde gezeigt, dass geübte Neurologen oder Orthopäden bei Identifikation der Muskeln ausschließlich durch Tasten die Zielmuskeln in 63% verfehlten (Molloy et al. 2002). Mit Hilfe der Sonographie können Muskeln schnell und sicher gefunden werden (5 Sekunden für oberflächlich gelegene, 30 Sekunden für tiefer gelegene Muskeln). Es handelt sich um ein schmerzfreies Verfahren, das keiner Mitarbeit seitens des Patienten bedarf und damit eine Narkose oder Sedierung zulässt. Dies ist gerade bei der Behandlung von Kindern wichtig. Berweck et al. empfehlen die sonographiegesteuerte Injektion von Botulinumtoxin für eine präzise anatomische Lokalisation. Sie führten um die 20.000 ultraschallgesteuerte Injektionen durch und konnten zeigen, dass dadurch eine präzisere und differenzierte Platzierung im

gewünschten Muskel möglich ist. So können fehlplatzierte Injektionen, wie zum Beispiel subkutane, intravaskuläre oder zu tief sitzende Injektionen und damit ein Nichtansprechen der Therapie vermieden werden. Die ultraschall-gesteuerte Identifizierung des zu injizierenden Muskels ist einfach, schnell, schmerzfrei, präzise und nahezu in jeder Klinik verfügbar (Berweck und Heinen 2004; Berweck et al. 2004; Schroeder et al. 2006).

Durch diese Methode kann eine hohe Qualität der Behandlung erreicht und erhalten werden.

In unserer Studie wurden ausnahmslos alle Injektionen ultraschallgesteuert durchgeführt.

In der Neurologie wird als Lokalisationsmethode oft die Elektromyografie (EMG) eingesetzt, für Kinder ist das aber schmerzhaft und macht eine Mitarbeit erforderlich.

Die sichere, ultraschallgestützte Injektion stellt sicherlich einen wesentlichen Grund für die insgesamt hohe Erfolgsquote der Behandlung bei unseren Patienten (68,9%) dar. Ein Nichtansprechen der Therapie aufgrund falsch platzierter Injektionen ist damit bei den hier beschriebenen Patienten nahezu ausgeschlossen.

Ein sekundärer Verlust der Wirkung kann durch die Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Botulinumtoxin A entstehen. Das Auftreten von Antikörpern wird in der Literatur zwischen 3% und 23% angegeben (Molenaers et al. 2004).

Eine hohe Dosis an Botulinumtoxin A und zu kurze Injektionsintervalle stellen einen Risikofaktor dar für die Entwicklung von Antikörpern (Greene et al. 1994; Jankovic und Schwartz 1995; Zuber et al. 1995; Herrmann et al. 2004). Herrmann et al. konnten zeigen, dass sich bei in den 1990er Jahren mit Botulinumtoxin A behandelten Kindern in 31,8% Antikörper entwickelten. Dabei konnten bei ca. 80% der Patienten mit sekundärem Nichtansprechen auf die Therapie Antikörper in einem direkten Test nachgewiesen werden. Das Vorhandensein neutralisierender Antikörper war also signifikant korreliert mit einem sekundären Nichtansprechen. Das Auftreten von Antikörpern stieg mit der maximalen Dosis pro Behandlung und mit der kumulativen Gesamtdosis. Die Botulinumtoxintherapie kann dementsprechend durch das Auftreten von Antikörpern durchaus limitiert werden (Herrmann et al. 2004). In einer Multicenterstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Botulinumtoxin A zeigten Koman et al. ein Auftreten von Antikörpern mit sekundärem Wirkverlust lediglich bei 6% der Patienten (Koman et al. 2001).

Brashear et al. konnten im folgenden nachweisen, dass eine konstante Dosis und ein festes Behandlungsintervall wirksam sind gegen die Bildung von Antikörpern (Brashear et al. 2005). Auch Molenaers et al. zeigten, dass bei Kindern mit Zerebralparese unter der hochdosierten, über einen langen Zeitraum durchgeführten Botulinumtoxin A-Multileveltherapie mit festen Behandlungsintervallen und konstanter Dosis die Bildung von Antikörpern, und damit ein sekundäres Nichtansprechen der Therapie, nahezu ausgeschlossen werden konnte (Molenaers et al. 2009). Die in dieser Studie untersuchten Kinder erhielten über mehrere Jahre hinweg konstante Dosen des Botulinumtoxins in festen Behandlungsintervallen. Fast alle Kinder erhielten 4 oder 5 Behandlungen. Ein sekundäres Nichtansprechen aufgrund von Antikörpern wurde bei keinem Kind beschrieben. Insgesamt wird das Auftreten von Antikörpern trotz höherer Dosierungen in der Multileveltherapie im Gegensatz zu den 1990er Jahren inzwischen deutlich seltener beobachtet (Heinen et al. 2006 a; Molenaers et al. 2006).

Entsprechende Untersuchungen zum Antikörpernachweis wurden von uns nicht durchgeführt. Da es aber bei einem Patienten als einzigem möglichem Grund zu einem eindeutigen sekundären Nichtansprechen der Therapie gekommen ist, liegt die Vermutung nahe, dass Antikörper aufgetreten sind.

Neben den echten Therapieversagern finden sich in der Gruppe der nicht erfolgreichen Therapie auch die Kinder, bei denen die Behandlung mit Botulinumtoxin A beendet worden ist, weil sie einer anderen Therapie, zum Beispiel einer Behandlung mittels Baclofenpumpe oder einer operativen Therapie zugeführt worden sind. Diese Kinder haben in der Regel über

einen längeren Zeitraum eine erfolgreiche Botulinumtoxintherapie erhalten. Aufgrund der Schwere ihrer Beeinträchtigung war im Verlauf eine andere Therapieoption notwendig. Bei vielen dieser Kinder konnte eine operative Therapie aber durch die Behandlung mit Botulinumtoxin A bis zu einem späteren Zeitpunkt aufgeschoben werden und zeigt somit doch wieder einen Erfolg. Mit dem Auftreten sekundärer Antikörper hat die Beendigung der Therapie in diesen Fällen nichts zu tun.

Bei Kindern mit Zerebralparese besteht ein komplexes zentrales Problem mit Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems, der motorischen Bahnen, der spinalen Verschaltungen und des muskuloskelettalen Systems. Zielorgan der Behandlung ist das Resultat dieser komplexen Störung, der spastische Muskel. Die zentrale Störung resultiert also in einem (multi-) fokalen Problem. Daher nutzt man mit der Botulinumtoxintherapie bei infantiler Zerebralparese eine lokale Behandlung für ein zentrales Problem (Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) et al. 2007).

#### **4.7 Alternativen zu gezielten Botulinumtoxininjektionen**

Bei der Therapie der Zerebralparese stehen Funktionsverbesserung, Steigerung der Lebensqualität und Pflegeerleichterung im Vordergrund (Mooney und Koman 2003). Bei der medikamentösen Therapie unterscheidet man zwischen systemisch und lokal wirkenden Medikamenten. Bei den systemisch wirkenden Medikamenten muss der Effekt der Tonussenkung gegen die sedierende Nebenwirkung abgewogen werden.

Weitere Präparate zur medikamentösen Spastiktherapie sind Baclofen, Dantrolen, Diazepam, Tetrazepam und Tizanidin (Döderlein 2007).

Diazepam und Tetrazepam wirken über eine Verstärkung der GABA-A-vermittelten präsynaptischen Inhibition. Sie wirken zwar muskelrelaxierend und spasmolytisch, bringen aber, da sie nur systemisch verabreicht werden können, deutliche Nebenwirkungen mit sich. Die wichtigste unerwünschte Wirkung ist die Sedierung, aber auch das Abhängigkeitspotential ist nicht unerheblich. Die Behandlung der Spastik ist nicht so effektiv wie bei Botulinumtoxin. Dantrolen wird ebenfalls systemisch verabreicht. Es vermindert die für die Muskelkontraktion benötigte Calciumfreisetzung. Als unerwünschte Nebenwirkung besteht ebenfalls eine sedierende Wirkung.

Tizanidin ist ein Alpha-2-adrenerger Stoff, der somit zentral wirkt. Dabei wird die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter an Afferenzen und Interneuronen beeinflusst. Es besteht ein hohes Sedierungspotential.

Grundsätzlich gilt bei den systemisch verabreichten Substanzen, dass der Spielraum zwischen therapeutischem Nutzen und unerwünschten Nebenwirkungen sehr gering ist (Ward 2002). Die tonussenkende Wirkung ist eher mäßig, eine Beeinflussung extrapyramidaler Bewegungsstörungen ist nicht möglich (Döderlein 2007).

Baclofen ist die möglicherweise wichtigste medikamentöse Alternative zum Botulinumtoxin. Das Medikament kann sowohl oral als auch lokal über eine Medikamentenpumpe intrathekal verabreicht werden. Baclofen wirkt als GABA-B-Antagonist primär auf der Rückenmarksebene. Dort hemmt es die Sekretion exzitatorischer Neurotransmitter.

Bei der intrathekalen Gabe von Baclofen werden mono- und polysynaptische Reflexe durch präsynaptische Hemmung exzitatorischer Neurotransmitter auf Rückenmarksebene unterdrückt. Die Wirkung des intrathekalen Baclofens ist damit zwar auch eine lokale, sie findet aber nicht am Endorgan, dem Muskel, sondern eben intrathekal, also zentral statt. Die intrathekale Baclofentherapie ist, auch bei schweren Spastiken, eine gut wirksame Therapie

(Döderlein 2007). Bei einer zu hohen Dosierung kann es allerdings zum Auftreten systemischer Nebenwirkungen kommen mit rezidivierendem Erbrechen, Kopfschmerzen, Unruhe, Schwitzen und Atemregulationsstörungen. Neben einer Muskelrelaxation, die im Bereich der Zungen- und Schlundmuskulatur problematisch werden kann, besteht auch eine mögliche sedierende Nebenwirkung.

Neben den medikamentösen Therapieoptionen werden auch alternative Verfahren eingesetzt. Dazu gehört zum Beispiel die funktionelle Elektrostimulation. Sie beruht auf der Reduktion der Spastik und wird auch zum Muskelaufbau eingesetzt. Vorteile sind die passive Applikation und die geringe Nebenwirkungsrate (Johnston und Finson 2004; Kerr und McDowell 2004). Bei der transkutanen Nervenstimulation (TENS) wird die Wirkweise hauptsächlich in einer Schmerzreduktion, die ihrerseits die Spastik positiv beeinflusst, gesehen. Als Applikationsort kann sowohl der betroffene Muskel als auch der zugehörige Nerv gewählt werden. Bei der so genannten Elektroakkupunktur, der elektrischen Stimulation von Akkupunkturpunkten, vermutet man die Wirkweise in einer Verstärkung der präsynaptischen Hemmung spastischer Muskeln. Zusätzlich geht man von neurohumoralen Veränderungen im Liquor aus. Bei regelmäßiger Elektrotherapie wird eine Reduktion des Muskeltonus beschrieben (Gracies 2001). Bei der Schwellenstimulation (TES) wird eine niederenergetische Stimulationsbehandlung ohne Muskelzuckungen durchgeführt. Die Wirkung beruht auf einer gesteigerten Durchblutung sowie einer sensorischen Reizung über elektromagnetische Felder (Binder und Eng 1989; Damiano und Vaughan 1995; Wiley und Damiano 1998, Damiano und Abel 1999). In mehreren Arbeiten konnten mit dieser Methode keine oder allenfalls geringe Verbesserungen gezeigt werden (Sommerfelt et al. 2001; Van der Linden et al. 2003; Johnston und Finson 2004). Insgesamt fällt der funktionellen Elektrostimulation mit Schmerzreduktion und Muskelstimulation eine geringe Bedeutung als ergänzendes Therapieverfahren zu (Döderlein 2007).

Ein weiteres alternatives Verfahren zur Verminderung der aktivierenden Einflüsse auf das Rückenmark stellt die selektive dorsale Rhizotomie dar, die gezielte Hinterwurzel durchtrennung. Man geht dabei davon aus, die Spastik beruhe auf einer verminderten zentralen Hemmung zentraler Bahnen, und die Erregbarkeit der motorischen Vorderhornzelle durch periphere Reize sei gesteigert. Es sollen selektiv die Afferenzen zur Vorderhornzelle unterbrochen werden, da diese an eine besonders ausgeprägte motorische Antwort gekoppelt sind. Aufgrund der überlappenden peripheren Innervation bleibt die Sensibilität erhalten. Der Eingriff ist irreversibel. In einigen Studien wurden gute Ergebnisse mit Reduktion der Spastik beschrieben, allerdings kann die Spastik nach einigen Jahren erneut auftreten (Döderlein 2007). Die Nachbehandlung ist mit einem erheblichen Aufwand verbunden. Ergebnisse aus Langzeitbeobachtungen liegen noch nicht vor.

Chemische Nervenblockaden stellen eine weitere Option dar. Im Jahr 1959 wurde erstmals zur Behandlung einer Spastik Phenol intrathekal appliziert. In den folgenden Jahren wurden klinische Arbeiten veröffentlicht über die Wirkung von verdünnten Alkohol- und Phenolinjektionen in periphere Nerven bei Zerebralparese. Der Indikationsbereich entsprach dem heutigen für Botulinumtoxin A. Die spasmolytische Wirkung wird durch eine reversible Demyelinisierung motorischer Fasern erreicht (Dahm 1985). Es wird eine 3-5%-ige Phenollösung an den motorischen Eintrittspunkten der entsprechenden Nerven injiziert (Dahm 1985; Glenn 1990; Yadav und Singh 1994). Aufgrund der Schmerzhaftigkeit der Injektion muss die Behandlung in Narkose durchgeführt werden. Neben den motorischen werden auch die sensiblen Nervenfasern beeinflusst. Dadurch kann es zu Schmerzen im Ausbreitungsgebiet kommen. Weitere unerwünschte Wirkungen sind bei relativ schlechter Dosierbarkeit lang andauernde Paresen und die Entstehung einer gegenteiligen Deformität durch Schwächung einer spastischen Muskelgruppe und Antagonistenaktivität. Weiterhin kann es lokal zu schmerzhaften Fremdkörperreaktionen kommen oder unter Phenol zu Haut-

und Muskelnekrosen (Glenn 1990). Aufgrund der schlechten Dosierbarkeit und der ausgeprägten unerwünschten Wirkungen werden Nervenblockaden mit Phenol oder Alkohol bei Zerebralparese nur noch selten durchgeführt. Botulinumtoxin A und Baclofen haben diese Technik abgelöst. Lokalanästhetika eignen sich aber weiterhin gut, um den Operationseffekt an der oberen Extremität zu testen.

Weitere supportive Maßnahmen für die Behandlung der Spastik sind redressierende Gipse, orthetische Versorgung, orthopädische Schuhtechnik sowie andere orthopädische Hilfsmittel, Physiotherapie, alternative Therapieverfahren wie Biofeedback, Hunde- oder Delphintherapie, hyperbare Sauerstofftherapie, funktionelle Elektrostimulation und andere.

Insgesamt gilt auch hier die Wichtigkeit des integrierten Behandlungsansatzes und der Kombination der für den Patienten besten Maßnahmen und Therapien.

Novak et al. haben nach einer systematischen Literaturrecherche die Evidenz der verschiedenen Interventionen für Kinder mit Zerebralparese dargestellt.

Abbildung 25 fasst diese Ergebnisse zusammen. Für unterschiedliche Bereiche wie zum Spastikmanagement, Management der Kontrakturen, Verbesserung der Muskelkraft, Verbesserung der motorischen Aktivitäten, Verbesserung der Eigenständigkeit, der Kommunikation, der sozialen Fähigkeiten, Management der Nahrungsaufnahme, Verbesserung der Knochendichte und Verbesserung der Krankheitsbewältigung der Eltern. Für jeden Bereich werden die möglichen Interventionen und ihre Effektivität dargestellt. Die grün dargestellten Interventionen sind effektiv und sollten durchgeführt werden. Die Effektivität der orange dargestellten Therapieoptionen konnte in der Literatur nicht eindeutig evidenzbasiert belegt werden. Sie werden weiter unterteilt in Methoden, die durchaus angewandt werden können, Methoden, die bei Zerebralparese unbekannt sind und Methoden, die eher nicht angewandt werden sollten. Die Gruppe der orange abgebildeten Interventionen mit geringerer Effektivität oder geringerer Evidenz ist mit 70% die größte Gruppe der Therapieoptionen bei Zerebralparese. Die rot dargestellten Interventionen werden als ineffektiv bewertet und sollten nicht zur Anwendung kommen.

Im Bereich des Spastikmanagements wird Botulinumtoxin noch vor Diazepam und der selektiven dorsalen Rhizotomie als effektivste Methode mit hoher Evidenz abgebildet. Interventionen wie Tizanidine, orales Baclofen, Dantrolen, intramuskuläre Alkoholinjektionen, chemische Nervenblockaden mit Phenol und die Versorgung mit Castschienen werden als weniger effektiv oder weniger evidenzbasiert beschrieben. Im Bereich der Spastikbehandlung wird keine der Methoden als absolut ineffektiv eingestuft (Novak et al. 2013).

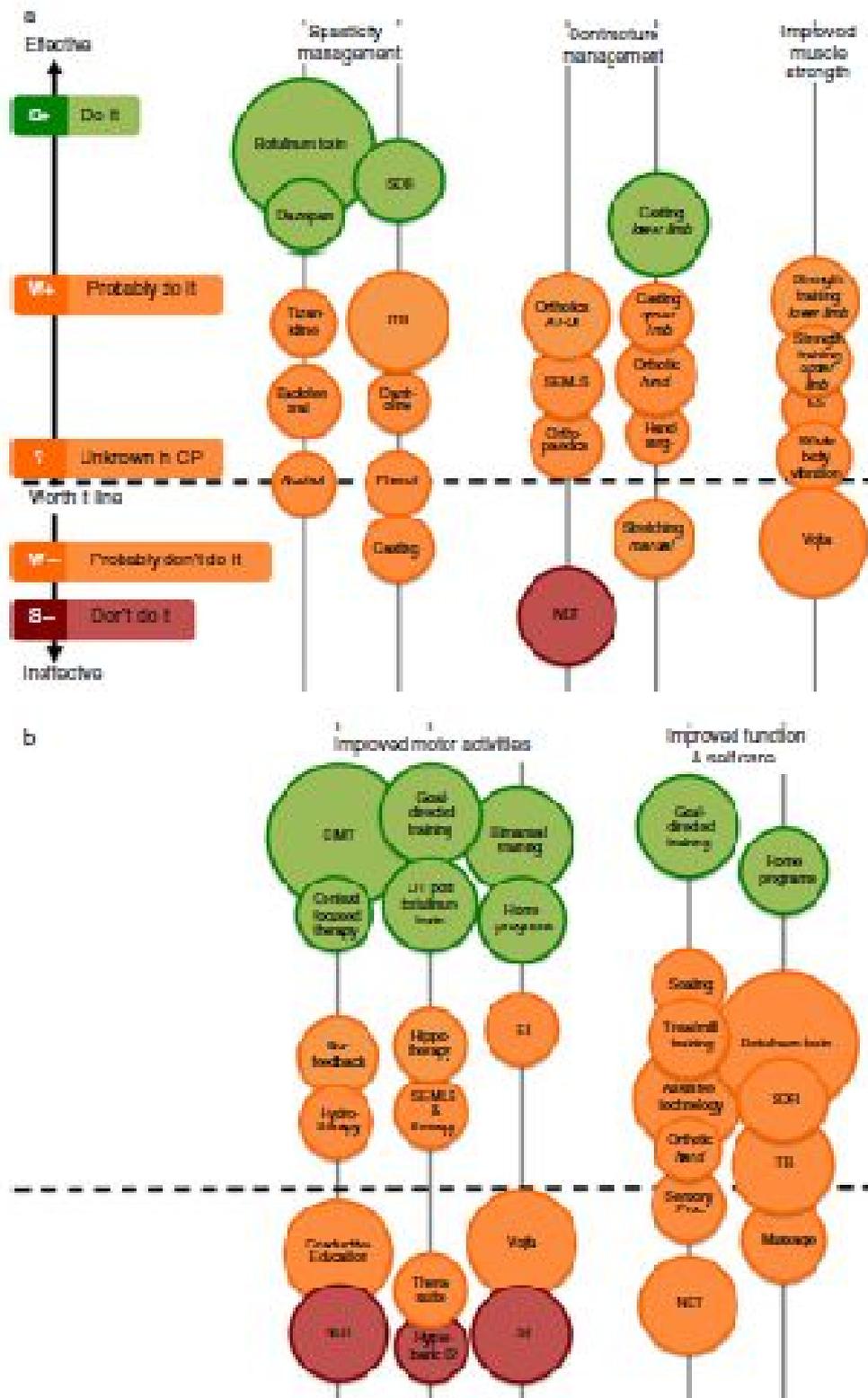


Abbildung 25: Evidenz verschiedener Interventionen bei Zerebralparese (modifiziert nach Novak I 2013, S. 901-902)

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

In der Zusammenschau bestätigt die vorliegende Arbeit, dass Botulinumtoxin eine gute Therapieoption bei Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen auf dem Boden einer Zerebralparese ist. Es konnten deutliche Therapieerfolge und eine gute Therapiezufriedenheit erreicht werden. Dabei zeigte sich, dass neben der Qualität der Behandlung auch ein integriertes Therapiekonzept und das Erwägen von Therapiealternativen wichtig sind.

Die funktionell orientierte Multileveltherapie zeigt im Vergleich zu der lokalen, auf einen Muskel gerichteten Therapie einen deutlich größeren Therapieerfolg, obwohl die Kinder, die eine Multileveltherapie erhielten, stärker von der Spastik betroffen und beeinträchtigt waren.

Das Alter bei Beginn der Therapie hatte, anders als bisher angenommen, keinen Einfluss auf den Erfolg der Therapie. Auch bei älteren Patienten ist eine Therapie mit Botulinumtoxin hilfreich und sinnvoll.

Bei dem Erkrankungsbild des habituellen Spitzfußes, das nicht ursächlich auf einer zerebralen Störung beruht, ist die Therapie mit Botulinumtoxin nicht sinnvoll ohne ein zusätzliches Konzept, zum Beispiel mit Gipsversorgung, trotz bisher anderer Daten in der Literatur.

Sehr wichtig für das Erreichen eines definierten Therapiezieles und den Therapieerfolg sind Interviews zu Zufriedenheit und Lebensqualität. Diese dienen vor allem auch dazu, nicht am Bedarf vorbei zu therapieren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für einen guten Therapieerfolg wie in unserer Studie die Qualität der Behandlung wichtig ist. Neben der interdisziplinären Betreuung der Patienten durch ein multiprofessionales Team ist die Art der Durchführung wichtig. Einen besonderen Stellenwert zur Sicherung der Qualität nimmt dabei die sonographisch gesteuerte Injektion von Botulinumtoxin ein. Weiterhin wichtig ist die Verwendung von Fragebögen zur Evaluation der Therapie mit entsprechenden Verlaufskontrollen und Reevaluationen. Daraus resultierend sollten entsprechend für jeden Patienten individuell Therapiealternativen erwogen werden.

# 6 ANHANG

## 6.1 Aufklärung und Einverständniserklärung

Neuropädiatrie  
mit Sozialpädiatrischem Zentrum

**KLINIKUM**  
Kassel  
Ein Unternehmen der  
Gesundheit Nordhessen Holding AG

Direktor  
Priv. Doz. Dr. med. B. Wilken

### Aufklärung über die Therapie mit Botulinumtoxin und Einverständniserklärung

Liebe Eltern, liebe Patienten,

die Therapie mit Botulinumtoxin ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung von Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen, sog. Dystonien und ausgeprägtem Speichelfluss. Die Zulassung liegt bislang nur in begrenztem Umfang vor, so dass es sich um eine individuelle Therapieentscheidung handelt für die wir Ihre Zustimmung benötigen. Botulinumtoxin wirkt über eine verminderte Acetylcholin-Ausschüttung und führt damit zu einer ausbleibenden Impulsweiterleitung mit dem Effekt der vorübergehenden Lähmung dieser Muskelfasern.

Mögliche Nebenwirkungen der Therapie sind vorübergehende Schmerzen durch den Einstich der Kanüle, kleine lokale Blutung. Sehr selten können Infektionen auftreten oder Begleitlähmungen von benachbarten Muskelanteilen.

Im ausführlichen Gespräch haben wir das Therapieprinzip erläutert und sind dabei insbesondere auf die unten aufgeführten Punkte eingegangen.

Frau/Herrn Dr. Wilken

hat mich über

- Wirkung (Mechanismus, Beginn, Dauer, Abklingen der Wirkung)
- unerwünschte Wirkungen (lokal und systemisch)
- mögliche Antikörperbildung
- mögliche allergische Reaktionen

informiert. Sämtliche Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.  
Ich bin mit der Behandlung meines Kindes einverstanden.

Kassel, den 10. August 2006

Name (Mutter) \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

Name (Vater) \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

Mönchebergstr. 41-43  
34125 Kassel  
Amtsgericht Kassel HRB 13138

Vorsitzender des Aufsichtsrates  
Georg Lewandowski

Geschäftsführung  
Wolfgang Schwarz  
Prof. Dr. med. Rolf Effert  
Irmgard Glockenstein  
Birgit Dilchert

Bankkonto  
Kasseler Sparkasse 78252  
BLZ 520 503 53

Akademisches Lehrkrankenhaus der  
Philipps-Universität Marburg

www.klinikum-kassel.de

## 6.2 Auswertungsbogen

**KLINIKUM**  
Kassel

**Neuropädiatrie mit Sozialpädiatrischem Zentrum**  
Direktor: PD Dr. B. Wilken

### Auswertungsbogen für die standardisierte Behandlung mit Botulinumtoxin

#### A) Allgemeines

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ geb. \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_

Vorstellung am: \_\_\_\_\_ Therapie: Spitzfuß   
Adduktoren   
Speicheldrüsen   
Multi-Level

Bisher behandelte Muskeln:

M. ileopsoas	R	L	M. gracilis	R	L
M. adduktor magnus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	M. gastrocnemius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. rectus femoris	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	M. soleus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ischrokrurale Muskulatur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Indikation zur Botulinumtoxintherapie: \_\_\_\_\_

Anzahl der bisher durchgeführten Behandlungen: \_\_\_\_\_

KG: welche Methode: Vojta  Bobath  sonst. \_\_\_\_\_ wie oft / Woche: \_\_\_\_\_

Weitere Therapien: \_\_\_\_\_

Hilfsmittelversorgung: \_\_\_\_\_

Operationen: \_\_\_\_\_

#### B) Klassifikation der Bewegungsstörung:

\_\_\_\_\_ ICD 10 \_\_\_\_\_ Armbetont:   
(ICP, CP, Dystonie, etc.) Beinbetont:   
Triparese:

Ataktisch:  Dyston:  Dyskinetisch:

GMFCS Klassifikation: \_\_\_\_\_

Speicheln (TDS): \_\_\_\_\_ (1) Kein Speicheln (2) Seltenes Speicheln (3) Tägliches Speicheln  
(4) häufiges Speicheln (5) ständiges Speicheln, immer nass

MRT Befund: \_\_\_\_\_

EEG-Befund: \_\_\_\_\_

Diagnose: \_\_\_\_\_

Therapieziel:

Name: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

### C) Anamnese:

Schwangerschaft (SSW, GG, Komplik.):

Geburt (Apgar, NSpH, Komplik.):

freies Sitzen mit:

freies Gehen mit:

erste Auffälligkeiten:

bevorzugte Fortbewegung innerhalb der Wohnung:

bevorzugte Fortbewegung außerhalb der Wohnung:

Gehstrecke:

Gehdauer:

Progredienz der Beschwerden:

### D) Untersuchungsbefund:

Muskeltonus: (mod. Ashworth Skala)	rechts					erniedrigt	links					erniedrigt
	normal	erhöht					normal	erhöht				
	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4	
Arme/Schultern:	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	_____								
Rumpf:	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	_____								
Adduktoren:	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	_____								
Beine/Hüfte:	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	_____								

### Beurteilung der Sitzposition:

Langsitz:            möglich     nicht möglich

Ringsitz:            möglich     nicht möglich

Zwischenfersensitz: möglich     nicht möglich

### Handmotorik und Handkoordination:

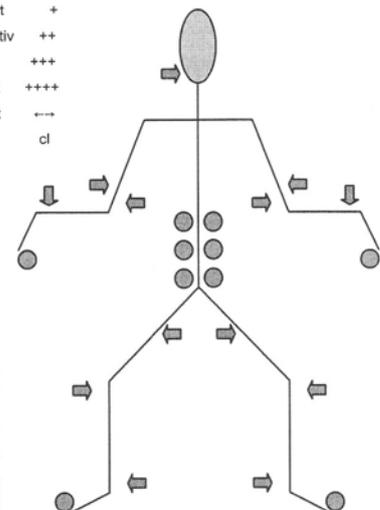
Diadochokinese: rasch, rhythmisch     Drehbewegungen     nicht möglich

Fingeroppositionsversuch: sicher     nicht sicher     nicht möglich

Finger-Nase Versuch:    sicher     nicht sicher     nicht möglich

### Reflexstatus:

Nicht auslösbar    ∅  
Vermindert        +  
Normal aktiv      ++  
Lebhaft            +++  
Gesteigert        ++++  
Verbreitert        ↔  
Clonus             cl



Name: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

## Gelenkstatus/Gelenkwinkel:

### ADDUKTOREN

Abduktion Hüftgelenk (gestrecktes Bein): rechts:  $\overset{V1 \text{ (langsam)}}{\text{_____}^\circ}$   $\overset{V2 \text{ (schnell)}}{\text{_____}^\circ}$  links:  $\overset{V1}{\text{_____}^\circ}$   $\overset{V2}{\text{_____}^\circ}$  (Neutral-Null)

Abduktion Hüftgelenk (Knie flektiert): rechts: \_\_\_\_\_ $^\circ$  \_\_\_\_\_ $^\circ$  links: \_\_\_\_\_ $^\circ$  \_\_\_\_\_ $^\circ$  (Neutral-Null)

max. Knieabstand (bei gestrecktem Bein):  $\overset{V1}{\text{_____}} \text{ cm}$   $\overset{V2}{\text{_____}} \text{ cm}$

### ISCHIOKRURALE MUSKULATUR

Dynamischer Poplitealwinkel: rechts:  $\overset{V1 \text{ (langsam)}}{\text{_____}^\circ}$   $\overset{V2 \text{ (schnell)}}{\text{_____}^\circ}$  links: \_\_\_\_\_ $^\circ$  \_\_\_\_\_ $^\circ$  

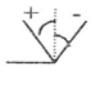
### UNTERSCHENKEL

Dorsalextension OSG (Knieflexion) rechts: \_\_\_\_\_ $^\circ$  \_\_\_\_\_ links: \_\_\_\_\_ $^\circ$  \_\_\_\_\_ $^\circ$

Dorsalextension OSG (Knieextension) rechts: \_\_\_\_\_ $^\circ$  \_\_\_\_\_ $^\circ$  links: \_\_\_\_\_ $^\circ$  \_\_\_\_\_ $^\circ$

aktive Dorsalextension OSG rechts: \_\_\_\_\_ $^\circ$  \_\_\_\_\_ $^\circ$  links: \_\_\_\_\_ $^\circ$  \_\_\_\_\_ $^\circ$

einwärtsgedrehter Fuß rechts:  links:



## Testverfahren:

### ILIOPSOAS

Thomas-Test: pathologisch rechts:  links:  opB:

Duncan-Ely-Test: pathologisch rechts:  links:  opB:

### GRACILIS

Phelps-Gracilis-Test: pathologisch rechts:  links:  opB:

**Beurteilung des Gangbildes:** (frei/gehalten, Innenrotation, Belastung, Besonderheiten)

## 6.3 Injektionsprotokoll

Gep plante Injektionen --- Muskeln

Injektionsprotokoll für \_\_\_\_\_ (Name)

Präparat: Botox  Dysport  Xeomin  Neurobloc

Muskel/Zielorgan	Datum: _____		Datum: _____		Datum: _____	
	Dosis		Dosis		Dosis	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
M. iliopsoas						
M. rectus femoris						
M. adduktor longus						
M. gracilis						
Ischiokrurale Muskulatur						
M. gastrocnemius						
M. soleus						
Weitere Muskeln M. tensor fasciae latae M. tibialis posterior M. tibialis anterior M. extensor hallucis longus						
Unterarm M. flexor carpi ulnaris M. flexor carpi radialis M. pronator teres M. flexor dig. profundus						
Oberarm M. biceps brachii M. brachioradialis						
Speicheldrüse Gl. Parotis Gl. Submandibularis						
<b>Gesamt</b>						

## 6.4 Fragebogen Physiotherapeuten

**KLINIKUM**  
Kassel

5

**Neuropädiatrie mit Sozialpädiatrischem Zentrum**  
Direktor: Prof. Dr. med. B. Wilken

Name: \_\_\_\_\_

Geb.am: \_\_\_\_\_

Behandlung am: \_\_\_\_\_

### An die betreuende Physiotherapeutin/den Physiotherapeut des Kindes

Sehr geehrte Frau

Sehr geehrter Herr

Bei dem von Ihnen betreuten Kind wurde heute eine Behandlung mit Botulinumtoxin durchgeführt. Das Wirkmaximum der Therapie ist in 4 Wochen zu erwarten. Zu diesem Zeitpunkt ist in der Regel kein Wiedervorstellungstermin geplant. Dies entlastet die Eltern, die oft bereits einen vollen Terminkalender haben. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Therapieeffektes durch Sie als langjährigeN Therapeutin/Therapeuten wichtig, da Sie das Kind häufig sehen und behandeln. Ihre Beurteilung hilft uns in der Verbesserung der Therapie.

Wir bitten daher mit dem Einverständnis der Eltern um Ihre Mithilfe. Die Angaben zu lokaler Wirksamkeit, funktionellem Erfolg und unerwünschten Wirkungen fließen ganz erheblich in die Planung der Reinjektion ein.

Ziel der Behandlung ist es, die Botulinumtoxintherapie in die bisher laufenden Therapien zu integrieren und diese zu erleichtern.

Wir bitten Sie daher, die Fragen in der  Kalenderwoche zu beantworten und entweder den Eltern mitzugeben oder uns zuzuschicken/zu faxen: Neuropädiatrie mit SPZ, Postfach 36 67, 34112 Kassel. Fax 0561/980-6946

Für Rückfragen zu dem Behandlungskonzept stehen wir Ihnen selbstverständlich zur Verfügung.

Therapieziel:

Behandelte Muskeln

M. ileopsoas  
Ischiokrurale Musk  
M. rectus femoris

R L

M. adduktor magnus  
M. Gracilis

R L

M. gastrocnemius  
M. soleus.

R L

Evaluation am: \_\_\_\_\_

von: \_\_\_\_\_

(Name d. Ther.)

Lokale Wirkung auf die injizierte Muskulatur: gar nicht  mäßig  gut  sehr gut

Findet sich eine Wirkung auf andere Muskeln: gar nicht  mäßig  gut  sehr gut

Wurde das Therapieziel erreicht: nein  ja  übertroffen

Traten Nebenwirkungen auf: nein  ja   
wenn ja, welche: \_\_\_\_\_

Konnten Sie funktionelle Verbesserungen beobachten:

Empfehlen Sie die Fortsetzung der Botulinumtoxintherapie: ja  nein   
Nein, weil \_\_\_\_\_

Welche Therapieveränderungen /-ergänzungen (Hilfsmittel, andere Muskeln, usw.) schlagen Sie vor:

**Bei Spitzfußbehandlung bitte messen:**

Dorsalextension OSG (Knieflexion)

V1 (langsam) V2 (schnell)  
rechts: \_\_\_\_\_° \_\_\_\_\_° links: \_\_\_\_\_° \_\_\_\_\_°

Dorsalextension OSG (Knieextension)

rechts: \_\_\_\_\_° \_\_\_\_\_° links: \_\_\_\_\_° \_\_\_\_\_°



Vielen Dank für Ihre Mitarbeit. Für Rückfragen stehen wir Ihnen unter der Tel. Nr. 0561/9803096 zur Verfügung.

Ihr SPZ Team

## 6.5 Fragebogen Eltern

6

**KLINIKUM**  
Kassel

**Neuropädiatrie mit Sozialpädiatrischem Zentrum**  
Direktor: Prof. Dr. med. B. Wilken

Name: \_\_\_\_\_

Geb.am: \_\_\_\_\_

Behandlung am: \_\_\_\_\_

Liebe Eltern,

bei Ihrem Kind wurde eine Botulinumtoxintherapie durchgeführt. Über die erhofften positiven Wirkungen, aber auch über die möglichen Nebenwirkungen haben wir vor der Therapie mit Ihnen gesprochen. Da wir unsere Behandlung natürlich immer weiter verbessern möchten, benötigen wir dazu Ihre Mithilfe. Wir bitten Sie die unten stehenden Fragen etwa 4 Wochen nach der Behandlung zu beantworten, da dann der maximale Effekt zu erwarten ist. Bitte bringen Sie den Fragebogen zur nächsten Vorstellung mit oder schicken/faxen Sie uns den Bogen an: **Neuropädiatrie mit SPZ, Postfach 36 67, 34112 Kassel. Fax 0561/980-6946**

Vereinbartes Therapieziel:

Ist Ihre Therapieerwartung eingetroffen: ja  mäßig  nein  übertroffen

Wurde das besprochene Therapieziel erreicht: ja  etwas  nein  übertroffen

Wurden Ihre Fragen alle beantwortet: ja  in etwa  nein

Wie beurteilen Sie die Qualität der Durchführung: sehr gut  gut  mäßig  schlecht

Schlagen Sie Therapieveränderungen vor: ja  nein

wenn ja, welche:

---

Würden Sie die Botulinumtoxinbehandlung weiterempfehlen: ja  nein

wenn nein, warum:

---

Wurden Krankengymnastik und Hilfsmittelversorgung unverändert fortgesetzt: ja  nein

wenn nein, warum:

---

Wir danken Ihnen für Ihre Mithilfe und stehen Ihnen unter der Tel. Nr. 0561/980-3096 für Rückfragen zur Verfügung

Vielen Dank  
Ihr  
SPZ Team

## 6.6 Botulinumtoxin- Chronik

---

### Botulinumtoxin-Chronik

von \_\_\_\_\_

BLATT \_\_\_\_\_

Vorstellung vom	Behandlung ja/nein, wieviele	Präparat	Einheiten gesamt	Bemerkung

## 6.7 Canadian Occupational Performance Measure

### Canadian Occupational Performance Measure

vierte Ausgabe

Autoren:  
Mary Law, Sue Baptiste, Anne Carswell,  
Mary Ann McColl, Helene Polatajko, Nancy Pollock

Das Canadian Occupational Performance Measure (COPM) ist ein individuell einzusetzendes Messinstrument für den ergotherapeutischen Gebrauch. Es stellt Veränderungen fest, die Klienten bezüglich ihrer Probleme in der Betätigungsperformanz im Laufe der Zeit wahrnehmen.

Name des Klienten / der Klientin		
Alter:	Geschlecht	Kostenträger:
Befragter (falls nicht der Klient selbst):		
Erhebung am:	Geplantes Datum der erneuten Erhebung:	Erneute Erhebung am:
Ergotherapeut / Ergotherapeutin:		
Institution:		
Therapieprogramm		



Schritt 1C: Freizeit	Wichtigkeit
<b>Ruhige Erholung</b> (z.B. Hobbies, Basteln, Lesen)	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>
<b>Aktive Freizeit</b> (z.B. Sport, Ausflüge, Reisen)	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>
<b>Soziales Leben</b> (z.B. Besuchen, Telefonieren, Parties, Korrespondenz)	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>

### Schritt 3 + 4: Bewerten - Ersterhebung und erneute Erhebung

Lassen Sie den Klienten die 5 wichtigsten Probleme benennen und tragen Sie sie unten ein. Bitten Sie den Klienten, mit den Einstufungskarten jedes Problem im Hinblick auf die Ausführung (Performanz) und auf die Zufriedenheit einzustufen. Rechnen Sie die Durchschnittswerte aus, indem Sie alle Performanz- bzw. Zufriedenheits-Werte addieren und die Summe dann durch die Anzahl der in Schritt 3 genannten Probleme dividieren. Bei der erneuten Erhebung stuft der Klient wieder für jedes Problem die Performanz und die Zufriedenheit ein. Errechnen Sie die neuen Werte und die Werteveränderung.

Ersterhebung:			Erneute Erhebung:	
Occupational-Performance-Probleme:	Performanz 1	Zufriedenheit 1	Performanz 2	Zufriedenheit 2
1. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewertung:			Performanz-Wert 2	Zufriedenheits-Wert 2
Gesamt-Performanz- bzw. Zufriedenheits-Werte			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durchschnittswert = $\frac{\text{Gesamt-Performanz- bzw. Zufriedenheits-Werte}}{\text{Anzahl der Probleme}}$			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung der Performanz = Performanz-Wert 2 minus Performanz-Wert 1 = <input type="checkbox"/>				
Veränderung der Zufriedenheit = Zufriedenheits-Wert 2 minus Zufriedenheits-Wert 1 = <input type="checkbox"/>				

---

**Zusätzliche Bemerkungen und Hintergrundinformationen:**

Ersterhebung:

erneute Erhebung:

## 6.8 Elternbefragung in Anlehnung an das COPM

Neuropädiatrie  
mit Sozialpädiatrischem Zentrum

Gesundheit  
Nordhessen  
Klinikum Kassel

### Elternbefragung zur Betätigungsausführung in Zusammenhang mit der Botoxtherapie

angelehnt an das Canadian Occupational Performance Measure (COPM)

Name des Kindes:	Geb.Datum:
	Botoxtherapie seit:
Diagnosen:	
Bisherige Behandlung:	
Befragter:	
Erhebung am:	Erneute Erhebung am:

<b>Selbstversorgung</b>	<b>Wichtigkeit</b>
<b>eigene körperliche Versorgung</b> (z.B. Anziehen, sich- Waschen, Hygiene, Essen) <hr/> <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Mobilität</b> (z.B. Transfer, Fortbewegung drinnen, draußen) <hr/> <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Produktivität</b>	<b>Wichtigkeit</b>
<b>Haushaltsführung</b> (z.B. Säubern, Aufräumen) <hr/> <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Spiel/Schule</b> (z.B. Spielen, Hausaufgaben) <hr/> <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Freizeit</b>	<b>Wichtigkeit</b>
<b>ruhige Erholung</b> (z.B. Hobbies, Basteln, Lesen) <hr/> <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>aktive Freizeit</b> (z.B. Sport, Ausflüge, Reisen) <hr/> <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>soziales Leben</b> (z.B. Besuchen, Telefonieren, Parties, Korrespondenz) <hr/> <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Ersterhebung			Erneute Erhebung			
Ausführungs-Probleme	Ausführung	Zufriedenheit	Ausführung	Zufriedenheit		
1.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
3.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
4.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
5.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<b>Bewertung</b>			Ausführungswert 1	Zufriedenheitswert 1	Ausführungswert 2	Zufriedenheitswert 2
Gesamtausführungs- bzw. Zufriedenheitswerte			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anzahl der Probleme			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Veränderung der Ausführung = Ausführungswert 2 \_\_\_\_\_ minus Ausführungswert 1 \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_

Veränderung der Zufriedenheit = Zufriedenheitswert 2 \_\_\_\_\_ minus Zufriedenheitswert 1 \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_

Bisherige Behandlung:

Veränderungswünsche der Eltern:

Behandlungsveränderung

## 7 LITERATUR

- Ackmann JD, Russmann B, Sienko Thomas S (2005): Comparing Botulinumtoxin A with casting for treatment of dynamic equinus in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 47, 620-627
- Aoki KR (2001): A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in mice. *Toxicon* 39(12), 1815-20
- Bakheit AM, Severa S., Cosgrove A, Morton R, Roussounis SH, Döderlein C, Lin JP (2001): Safety profile and efficacy of botulinum toxin A (Dysport) in children with muscle spasticity. *Dev Med Child Neurol* 43, 234-238
- Barnes MP, Johnson GR: Upper motor neuron syndrome and spasticity: clinical management and neurophysiology. Cambridge University press, Cambridge 2001
- Berger, W (1998): Characteristics of locomotor control in children with cerebral palsy. *Neurosci Biobehav Rev* 22, 579-582
- Berger W, Altenmueller E, Dietz V (1984): Normal and impaired development of children's gait. *Hum Neurobiol* 3, 163-170
- Berweck S, Heinen F (2004): Use of Botulinum Toxin in Pediatric Spasticity (Cerebral Palsy). *Mov Disord* 19(8), 162-167
- Berweck S, Feldkamp A, Francke A, Nehles J, Schwerin A, Heinen F (2002): Sonography-guided injection of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics* 33, 221-223
- Berweck S, Schroeder S, Fietzek U, Heinen F (2004): Sonography-guided injection of botulinum toxin in children with cerebral palsy. *The Lancet* 363, 249-250
- Berweck S, Staudt M, Mall V, Hodapp M, Borggraefe I, Kuhnke N, Juenger H (2009): Systemphysiologisch begründete Therapien bei Zerebralpareesen. *Monatsschr Kinderheilkd* 157, 1113-1119
- Bessou P: Spasticité; in: *Infirmitté motrice d'origine cérébrale* hrsg.v. Lebarbier P und Cahuzac JP; Expansion scientifique française, Paris 1989, 3-8
- Biesalski K: *Die spastischen Lähmungen der Kinder*. Gustav Fischer Verlag, Jena 1914, 332-370
- Binder H, Eng GD (1989): Rehabilitation management of children with spastic diplegic cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 70(6), 482-489
- Binscheck T, Wellhörner HH: Struktur und Wirkmechanismen der Botulinum-Neurotoxine. In: *Botulinumtoxintherapie im Kopf-Hals-Bereich*. 2. Auflage; hrsg. v. Laskawi R, Roggenkämper P; Urban&Vogel-Verlag, München 2004, 25-45
- Blair E, Albermann E: Cerebral palsies: Epidemiology and causal pathways. In: *Clinics in developmental medicine* No. 151; hrsg. v. Hart HM; MacKeith Press, London 2000
- Bleck EE: Orthopaedic management in cerebral palsy. In: *Clinics in developmental medicine* 99/100; hrsg. v. Hart HM; MacKeith Press, Blackwell Scientific Publications, Philadelphia 1987
- Borggraefe I, Kumar A, Schäfer JS, Berweck S, Meyer-Heim A, Heinen F (2007): Robotergestützte Laufbandtherapie für Kinder mit zentralen Gangstörungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 155, 529-534
- Bottos M, Benedetti M, Saloucci P (2003): Botulinumtoxin with and without casting in ambulant children with spastic diplegia: a clinical and functional assessment. *Dev Med Child Neurol* 45, 758-762
- Boyd RN, Graham H (1997): Botulinumtoxin A in the management of children with cerebral palsy: indications and outcome. *Eur J Neurol* 4, 15-22

- Boyd RN, Hays R (2001): Current evidence for the use of botulinum toxin type A in the management of children with cerebral palsy: a systematic review. *Eur J Neurol* 8(5), 1-20
- Boyd RN, Pliatsios V, Starr R, Wolfe R, Graham HK (2000): Biomechanical transformation of the gastroc-soleus muscle with botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 42, 32-41
- Brashear A, Hogan P, Wooten-Watts M, Marchetti A, Magar R, Martin J (2005): Longitudinal assessment of the dose consistency of botulinum toxin type A (Botox) for cervical dystonia. *Adv Ther* 22, 49-55
- Breit S, Heckmann M (2000): Botulinumtoxin. *Hautarzt* 51(11), 874-891
- Brouwer B, Davidson L, Olney SJ (2000): Serial casting in idiopathic toe-walkers and children with spastic cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 20(2), 221-225
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2008): Botulinumtoxin: Unerwünschte Wirkungen. [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)
- Burnett CN, Johnson E (1971): Development of gait in childhood. Part II. *Dev Med Child Neurol* 13, 207-215
- Calderon-Gonzales R, Calderon-Sepulveda R, Rincon-Reyes M, Garcia-Ramirez J, Mino-Arango E (1994): Botulinum toxin A in management of cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 10, 284-288
- Calsson M, Hagberg G, Olsson I (2003): Clinical and aetiological aspects of epilepsy in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 45, 371-376
- Cans C, Dolk H, Platt MJ, Colver A, Prasauskiene A, Krägeloh-Mann I, SCPE Collaborating Group (2007): Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol (Suppl)* 1099, 35-38
- Carswell A, McColl M, Baptiste S, Law M, Polatajko H, Pollock N (2004): The Canadian Occupational Performance Measure: a research and clinical literature review. *Can J Occup Ther* 71(4), 210-222
- Caselli MA, Rzonca EC, Lue BY (1988): Habitual toe walking: evaluation and approach to treatment. *Clin Pediatr Med Surg* 5, 547-559
- Chin TY, Selber P, Graham HK (2003): Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation. *Dev Med Child Neurol* 45(96), 9
- Chin TY, Nattrass G, Selber P, Graham HK (2005): Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation. *J Pediatr Orthop* 25, 286-291
- Choi Woo H, Song Chang W, Kim Yong B, Ha Chang S, Yang Gi-H, Woo Hee-D, Jung Hyun H, Koh Woo S (2007): Skeletal Muscle Atrophy Induced by Intramuscular Repeated Dose of Botulinum Toxin Type A in Rats. *Drug and Chemical Toxicology* 30, 217-227
- Colquhoun HL, Letts L, Law MC, MacDermid JC, Missiuna CA (2012): Administration of the Canadian Occupational Performance Measure: effect on practice. *Can J Occup Ther* 79(2), 120-128
- Cosgrove AP, Corry IS, Graham HK (1994): Botulinumtoxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 36, 386-396
- Coutinho dos Santos LH, Bufara Rodrigues DC, Simoes de Assis TR, Bruck I (2011): Effective results with botulinum toxin in cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 44(5), 357-363
- Dabney KW, Lipton GE, Miller F (1997): Cerebral palsy. *Pediatrics* 9, 81-88
- Dahm LS: Chemical modification of spasticity. In: *Upper motor neuron functions and dysfunctions*; hrsg. v. Eccles J, Dimitrijevic MR. Karger, Basel 1985, 27-30

- Damiano DL, Vaughan C (1995): Muscle response to heavy resistance exercise in children with spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 37, 731-739
- Damiano DL, Abel MF (1999): Interrelationships of strength and gait before and after hamstring lengthening. *J Pediatr Orthop* 19, 352-358
- Dammann O, Leviton A (1997): Maternal intrauterine infection, cytokines and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Neurol* 42, 1-8
- Das Gupta BR: Structures of botulinum neurotoxin, its functional domains and perspectives on the crystalline type A toxin; in: *Therapy with Botulinum toxin*; hrsg. v. Jankovic J, Hallett M; Marcel Dekker, New York 1994, 15-39
- Desloovere K, Molenaers G, Jonckers J (2001): A randomized study of combined Botulinumtoxin Type A and casting in the ambulant child with cerebral palsy using objective outcome measures. *Eur J Neurol* 8(5), 75-87
- Desloovere K, Molenaers G, De Cat J, Pauwels P, Van Campenhout A, Ortibus E, Fabry G, De Cock P (2007): Motor function following multilevel botulinum toxin type A treatment in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 49(1), 56-61
- Dietz V: Gait disorders and rehabilitation; in: *Textbook of neural repair and rehabilitation*, Band 2; hrsg. v. Selzer ME, Clarke S, Cohen LG, Duncan PW; Cambridge University Press, Cambridge 2006, 283-297
- Dodd KJ, Foley S (2006): Treadmill training with partial body weight support can improve the walking of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol AACPDM abstracts* 22
- Döderlein L: Spastische Parese; in: *Othopädie und orthopädische Chirurgie, Ellenbogen, Unterarm, Hand*; hrsg. v. Martini AK; Thieme-Verlag, Stuttgart 2003, 301-312
- Döderlein L: *Infantile Zerebralparese. Diagnostik, konservative und operative Therapie*. Steinkopff Verlag, Würzburg 2007
- Döderlein L, Wenz W, Schneider U: *Fußdeformitäten: Der Spitzfuß. Der Hackenfuß*. Springer Verlag, Heidelberg 2004
- Dressler D, Saberi F, Barbosa ER (2005): Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr* 63(1), 180-185
- Eastwood DM, Dennett X, Shield LK, Dickens DR (1997): Muscle abnormalities in idiopathic toe-walkers. *J Pediatr Orthop B* 6(3), 215-218
- El-Etribi MA, Salem ME, El-Shakankiry HM, El-Kahky AM, El-Mahboub SM (2004): The effect of botulinum toxin type-A injection on spasticity diplegic cerebral palsy: an Egyptian study. *Int J Rehabil Res* 27, 275-281
- Engelbert RH, van Empelen R., Scheurer ND, Helders PJ, van Nieuwenhuizen O (1999): Influence of infant-walkers on motor development: mimicking spastic diplegia? *Eur J Paediatr Neurol* 3(6), 273-275
- Feldkamp M, Matthiaß H: *Diagnose der infantilen Zerebralparese im Säuglings- und Kindesalter*. 2. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 1988
- Forsberg H (1999): Neuronal control of human motor development. *Curr Opin Neurobiol* 9, 676-682
- Freud S: *Die infantile Zerebrallähmung*. In: *Nothnagels Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie*, Band IX, Teil II; hrsg. v. Nothnagel H; Alfred Hölder Verlag, Wien 1897
- Frick CG, Richtsfeld M, Sahani N D, Kaneki M, Blobner M, Martyn J (2007): Long-term Effects of Botulinum Toxin on Neuromuscular Function. *Anesthesiology* 106, 1139-1146
- Furrer F, Deonna T (1982): Persistent toe walking in children. A comprehensive clinical study of 28 cases. *Helv Paediatr Acta* 37, 301-316

- Galli M, Crivellini M, Santambrogio GC, Fazzi E, Motta F (2001): Short-term effects of "botulinum toxin a" as treatment for children with cerebral palsy: kinematic and kinetic aspects at the ankle joint. *Funct Neurol* 16, 317-323
- Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), Arbeitsgemeinschaft der niedergelassenen Neuropädiater (AG-NNP), Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ), Arbeitskreis Infantile Zerebralpareesen der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), Deutsche Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation (DGNR), Deutschsprachige Vereinigung für Kinderorthopädie, Arbeitskreis Botulinumtoxin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (AG-BoNT der DGN) (2007): Botulinumtoxin für Kinder mit Zerebralpareesen: 10-Punkte-Tabelle, 2007. Ein interdisziplinärer deutscher Konsensus. *Monatsschr Kinderheilkd* 6, 537-543
- Glenn MB: Nerve Blocks; in: *The practical management of spasticity*; hrsg. v. Glenn MB, Whyte J; Lea and Febiger, Philadelphia 1990, 227-258
- Gormley ME Jr, O'Brian CF, Yablon SA (1997): A clinical overview of treatment decisions in the management of spasticity. *Muscle Nerve Suppl.* 6, 14-20
- Göschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H (1997): Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies - therapeutic consequences. *Exp Neurol* 147, 96-102
- Gracies JM (2001): Pathophysiology of impairment in patients with spasticity and use of stretch as a treatment of spastic hypertonia. *Phys Med and Rehab Clin N Am* 4, 747-767
- Graham HK (2000): Botulinum toxin A in cerebral palsy: functional outcomes. *J Pediatr* 137, 300-303
- Greene P, Fahn S, Diamond B (1994): Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 9, 213-217
- Greger R: Membranpotential; in: *Lehrbuch der Physiologie*, 2. Auflage; übersetzt und bearbeitet von Silbernagel H und Silbernagl S; hrsg. v. Klinke R und Silbernagel S; Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 2000, 47-58
- Hagberg B, Hagberg O, Olow I (1993): The changing panorama of cerebral palsy in Sweden: 6. Prevalence and origin during the birth year period 1983-1986. *Acta Paediatr* 82, 387-393
- Hagglund G, Andersson S, Duppe H, Lauge-Pedersen H, Nordmark E, Westbom L (2005): Prevention of severe contractures might replace multilevel surgery in cerebral palsy: results of a population-based health care programme and new techniques to reduce spasticity. *J Pediatr Orthop B* 14, 268-272
- Hall LE, Salter RB, Bhalla SK (1967): Congenital short tendo calcaneus. *J Bone Joint Surg A* 49, 695-697
- Hayashi T, McMahon H, Yamasaki S, Binz T, Hata Y, Südhof TC, Niemann H (1994): Synaptic vesicle membrane fusion complex: action of clostridial neurotoxins on assembly. *EMBO J* 13(21), 5051-5061
- Heinen F, Fietzek UM: Kortikale Kontrolle der Motorik; in: *Das Kind und die Spastik, Erkenntnisse der evidence based medicine zur Zerebralparese*; hrsg. V. Heinen F, Bartens W; Hans Huber Verlag, Bern 2001, 61-70
- Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, Carr LJ, Desloovere K, Chalea T, Valayer E, Morel E, Papavassilou AS, Tedroff K, Ignacio Pascual-Pascual S, Bernert G, Berweck S, Di Rosa G, Kolanowski E, Krägeloh-Mann I (2006 a): European consensus table 2006 on botulinumtoxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 10, 215-225
- Heinen F, Schroeder AS, Fietzek U, Berweck S (2006 b): When it comes to Botulinum toxin, children and adults are not the same: multimuscle option for children with cerebral palsy. *Mov Disord* 21(11), 2029-2030

- Heinen F, Schroeder AS, Döderlein L, Voss W, Hustedt U, Mall V, Borggräfe I, Wiedenhöfer B, Manolikakis G, Huss K, Sprinz A, Wissel J, Behrens KE, Benecke R, Fietzek UM, Breuer U, Warken B, Böhle B, Krägeloh-Mann I, Berweck S (2009): Graphikgestützter Konsensus für die Behandlung von Bewegungsstörungen bei Kindern mit bilateral spastischer Zerebralparese (BSCP). *Therapiekurven - CP Motorik. Monatsschr Kinderheilkd* 157, 789-794
- Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggräfe I, van Campenhout A, Andersen GL, Aydin R, Becher JG, Bernert G, Martinez Caballero I, Carr L, Valayer EC, Desiato MT, Fairhurst C, Filipetti P, Hassink RI, Hustedt U, Jozwiak M, Kocer SI, Kolanowski E, Krägeloh-Mann I, Kutlay S, Mäenpää H, Mall V (2010): The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 14(1), 45-66
- Herrmann J, Geth K, Mall V, Bigalke H, Schulte Mönting J, Linder M, Kirschner J, Berweck S, Korinthenberg R, Heinen F, Fietzek UM (2004): Clinical impact of antibody formation to botulinum toxin A in children. *Ann Neurol* 55, 732-735
- Hesse S, Brandl-Hesse B, Seidel U, Doll B, Gregoric M (2000): Lower limb muscle activity in ambulatory children with cerebral palsy before and after the treatment with botulinum toxin A. *Restor Neurol Neurosci* 17, 1-8
- Hicks R, Durinick N, Gage JR (1988): Differentiation of idiopathic toe-walking and cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 8(2), 160-163
- Himmelman K, Hagberg G, Uvebrant P (2010): The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. Prevalence and origin in the birth-year period 1999-2002. *Acta Paediatrica* 99, 1337-1343
- Hoare BJ, Wallen MA, Imms C, Villanueva E, Rawicki HB, Carey L (2010): Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE). *Cochrane Database Syst Rev* 1(CD003469)
- Hodapp M, Klisch C, Mall V, Vry J, Berger W, Faist M (2007): Modulation of soleus H-reflexes during gait in children with cerebral palsy. *J Neurophysiol* 98, 3263-3268
- Hoon AH, Johnston MV: Cerebral palsy. In: *Diseases in the nervous system*, 3. Auflage; hrsg. v. Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI; Cambridge University Press, New York 2002, 568-580
- Jankovic J, Schwartz K (1995): Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 45, 1743-1746
- Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J (2003): Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 60, 1186-1188
- Johnston TE, Finson RL (2004): Use of functional electrical stimulation to augment traditional orthopaedic surgery in children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 24, 283-291
- Jost WH, Kohl A, Brinkmann S, Comes G (2005): Efficacy and tolerability of a Botulinum toxin type A free of complexing proteins (NT 201) compared with commercially available Botulinum toxin type A (BOTOX) in healthy volunteers. *J Neural Transm* 112(7), 905-13
- Jost WH, Blumel J, Grafe S (2007): Botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins (XEOMIN) in focal dystonia. *Drugs* 67(5), 669-83
- Katz MM, Mubarak SC (1984): hereditary tendo achillis contractures. *J Pediatr Orthop* 4, 711-714
- Kerner J (1817): Vergiftung durch verdorbene Würste. *Tübinger Blätter Naturwissenschaften Arzneykunde* 3, 1-25
- Kerner J: Beobachtungen über die in Württemberg so häufig vorfallenden tödlichen Vergiftungen durch den Genuss geräucherter Würste; Osiander, Tübingen 1820

- Kerner J: Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus, ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes; Cotta, Tübingen 1822
- Kerr C, McDowell B (2004): Electrical stimulation in cerebral palsy: a review of effects on strength and motor function. *Dev Med Child Neurol* 46, 205-213
- Kessler KR, Skutta M, Benecke R (1999): Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. German Dystonia Study Group. *J Neurol* 246, 265-274
- Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T (1993): Management of cerebral palsy with botulinum-a toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop* 13, 489-495
- Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T (1994): Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-a toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial. *J Pediatr Orthop* 14, 229-303
- Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Walker F, Leon JM (2000): Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr Orthop* 20, 108-115
- Koman LA, Brashear A., Rosenfeld S, Chambers S, Russmann B, Rang M, Root L, Ferrari E, Garcia de Yebenes Prous J, Smith BP, Turkel C, Walcot JM, Molloy PT (2001): Botulinumtoxin type a neuromuscular blockade in the treatment of equinus foot deformity in cerebral palsy: a multicenter, open-label clinical trial. *Pediatrics* 108, 1062-1071
- Koman LA, Paterson Smith B, Balkrishnan R (2003): Spasticity associated with cerebral palsy in children. *Pediatr Drugs* 5, 11-23
- Koman LA, Paterson Smith B, Shilt JS (2004): Cerebral palsy. *Lancet* 363, 1619-1631
- Koog YH, Min BI (2010): Effects of botulinum toxin A on calf muscle in children with cerebral palsy: a systematic review. *Clin Rehabil* 24(8), 685-700
- Krägeloh-Mann I: Klassifikation, Epidemiologie, Pathogenese und Klinik. In: *Das Kind und die Spastik, Erkenntnisse der evidence based medicine zur Zerebralparese*; hrsg. v. Heinen F, Bartens W; Hans Huber Verlag, Bern 2001, 37-48
- Kreyden OP, Geiges ML, Böni R, Burg G (2000): Botulinumtoxin: Vom Gift zum Medikament. Ein historischer Rückblick. *Hautarzt* 51(10), 733-737
- Kwong KL, Wong SN, So KT (1998): Epilepsy in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 19, 31-36
- Law M, Baptiste S, McColl M, Opzoomer A, Polatajko H, Pollock N (1990): The canadian occupational performance measure: an outcome measure for occupational therapy. *Can J Occup Ther* 57(2), 82-87
- Lebarbier P, Cahuzac J: *Infirmité motrice d'origine cerebrale*, Cahiers d'enseignement de la SOFCOT 36. Expansion scientifique francaise, Paris 1989.
- Levitt S: *Treatment of cerebral palsy and motor delay*. Blackwell scientific publ., Oxford 1977
- Levitt S: *Pediatric developmental therapy*. Blackwell scientific publ., Oxford 1986
- Lieber RL: Skeletal muscle, structure, function and plasticity. In: *The Physiological Base of Rehabilitation*, 2. Auflage; hrsg. v. New Zealand Society of Physiotherapists; Lippincott Williams and Wilkins Publ., Philadelphia 2002
- Little WJ (1862): On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia on the mental and physical condition of the child especially in the relation to deformities. *Trans Obstet Soc, London* 3, 136

- Lowe K, Novak I, Cusick A (2006): Low-dose/high-concentration localized botulinum toxin A improves upper limb movement and function in children with hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 48, 170-175
- Mac Keith RC, Polani PE (1959): The Little Club: memorandum on terminology and classification of cerebral palsy. *Cerebral Palsy Bulletin* 5, 27-35
- Mall V, Berweck S, Kirschner J, Herrmann J, Schelle A, Linder M, Michaelis U, Stein S, Korinthenberg R, Heinen F (2001): Die Therapie spastischer Bewegungsstörungen im Kindesalter mit Botulinumtoxin A. *Klin Neurophys* 32, 218-224
- Massin M, Allington N (1999): Role of exercise testing in the functional assessment of cerebral palsy children after botulinum A toxin injection. *J Pediatr Orthop* 19, 362-365
- McColl MA, Paterson M, Davies D, Doubt L, Law M (2000): Validity and community utility of the Canadian Occupational Performance Measure. *Can J Occup Ther* 67(1), 22-30
- McColl MA, Law M, Baptiste S, Pollock N, Carswell A, Polatajko HJ (2005): Targeted applications of the Canadian Occupational Performance Measure. *Can J Occup Ther* 72(5), 298-300
- Mejia N, Vuong KD, Jankovic J (2005): Long-term botulinum toxin efficacy, safety and immunogenicity. *Mov Disord* 20, 592-597
- Metaxiotis D (2002): Repeated Botulinumtoxin A injections in the treatment of spastic equinus foot. *Clin Orthop Rel Res* 394, 177-185
- Miller F: Cerebral palsy. Springer Verlag, New York 2005
- Molenaers G, Eyssen M, Desloovere K, DeCat J, Jonkers I, De Cock P (1999 a): A multilevel approach to botulinum toxin type A treatment of the (ilio)psosas in spasticity in cerebral palsy. *Eur J Neurol* 6(4), 59-62
- Molenaers G, Desloovere K, Eyssen M, De Cat J, Jonkers I, De Cock P (1999 b): Botulinum toxin type A treatment of cerebral palsy: an integrated approach. *Eur J Neurol* 6(4), 51-57
- Molenaers G, Desloovere K, De Cat J (2004): Botulinumtoxin A bei der Behandlung der infantilen Zerebralparese. *Orthopäde* 33, 1119-1128
- Molenaers G, Desloovere K, Fabry G, De Cock P (2006): The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am* 88, 161-170
- Molenaers G, Schörkhuber V, Fagard K, Van Campenhout A, De Cat J, Pauwels P, Ortibus E, De Cock Paul, Desloovere K (2009): Long-term use of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy: Treatment consistency. *Eur J Paediatr Neurol* 13(5), 421-429
- Molenaers G, Van Campenhout. A, Fagard K, De Cat J, Desloovere K (2010): The use of botulinum toxin A in children with cerebral palsy, with a focus on lower limb. *J Child Orthop* 4(3), 183-195
- Molloy FM, Shill HA, Kaelin-Lang A, Karp BI (2002): Accuracy of muscle localization without EMG: implications for treatment of limb dystonia. *Neurology* 58, 805-807
- Mooney JF, Koman LA (2003): Pharmacologic management of spasticity in cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 23, 679-686
- Naumann M, Jankovic J (2004): Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 20, 981-990
- Nelson KB, Ellenberg JH (1986): Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 315, 81-86
- Novak I, McIntyre S, Morgan C, Campbell L, Dark L, Morton N, Stumbles E, Wilson S-A, Goldsmith S (2013): A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol* 55, 885-910

- Nüßgens Z: Historische Entwicklung: Vom Toxin zum therapeutischen Ansatz; in: Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich, 2. Auflage; hrsg. v. Laskawi R, Roggenkämper P; Urban&Vogel-Verlag, München 2004, 15-19
- O'Dweyer N, Neilson P, Nash J (1989): Mechanisms of muscle growth related to muscle contracture in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 31, 1543-1552
- Ochs G: Die Behandlung der schweren Spastizität. Thieme Verlag, Stuttgart 2004
- Osler W: The cerebral palsies of children. Classics in developmental medicine, Band 1 (Nachdruck der Ausgabe MacKeith Press, Oxford 1889), Blackwell Scientific Publications, Philadelphia 1987
- Palisano R, Rosenbaum P, Walter SD, Russell DJ, Wood E, Galuppi B (1997): Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 39, 214-223
- Palisano RJ, Cameron D, Rosenbaum P, Walter SD, Russell DJ (2006): Stability of the gross motor function classification system. *Dev Med Child Neurol* 48, 424-428
- Palisano RJ, Hanna S, Rosenbaum P, Tieman B (2009): Probability of walking, wheeled mobility and assisted mobility in children and adolescents with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 27, 66-71
- Papadonikolakis AS, Vekris MD, Korompilias AV, Kostas JP, Ristanis SE, Soucacos PN (2003): Botulinum A toxin for treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy. *Acta Orthop Scand* 74, 749-755
- Perlstein MA, Hood PM (1964): Etiology of postnatally acquired cerebral palsy. *JAMA* 188, 850-852
- Pharoah P (1989): The epidemiology of cerebral palsy. *Semin Orthop* 4(4), 205-214
- Placzek R, Söhling M, Gessler M, Jerosch J (2004): Botulinumtoxin A in der orthopädischen Schmerztherapie. *Der Schmerz* 18(6), 498-505
- Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, Krägeloh-Mann I (2007): Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 369, 43-50
- Policy JF, Torburn L, Rinsky LA, Rose J (2001): Electromyographic test to differentiate mild diplegic cerebral palsy and idiopathic toe-walking. *J Pediatr Orthop* 21(6), 784-789
- Reichel G: Therapieleitfaden Spastik - Dystonien. 2. Auflage; Uni-Med Verlag, Bremen 2004
- Rodda J, Graham HK (2001): Classification of gait patterns in spastic hemiplegia and spastic diplegia: a basis for a management algorithm. *Eur J Neurol* 8(5), 98-108
- Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, Osame M (1996): Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental Botulinum toxin-A injection. *Muscle Nerve* 19(4), 488-96
- Rosales RL, Bigalke H, Dressler D (2006): Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. *Eur J Neurol* 13(1), 2-10
- Rosenbaum PL, Walter SD, Hanna SE, Palisano RJ, Russell DJ, Raina P, Wood E, Bartlett DJ, Galuppi BE (2002): Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. *JAMA* 288, 1357-1363
- Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, Dan B, Jacobsson B (2007): A report: the definition and classification of cerebral palsy, April 2006. *Dev Med Child Neurol* 109, 8-14
- Rosenbaum PL, Palisano RJ, Bartlett DJ, Galuppi BE, Russell DJ (2008): Development of the gross motor function classification system for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 50(4), 249-253
- Rote Liste: Rote Liste 2013. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. 53. Auflage, Frankfurt/Main 2013, 1099-1100
- Russell DJ, Rosenbaum PL, Avery LM, Lane M: Gross motor function measure (GMFM-66 and GMFM-88) - user's manual; in: Clinics in developmental medicine, Band 159, McKeith press, London 2002

- Russell DJ, Rosenbaum PL, Avery L, Lane M: GMFM und GMFCS Messung und Klassifikation motorischer Funktionen. Huber Verlag, Bern 2006
- Ryll U, Bastiaenen C, De Bie R, Staal B (2011): Effects of leg muscle botulinum toxin A injections on walking in children with spasticity-related cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 53(3), 210-6
- Sage FP: Cerebral palsy. In: Campbell's operative orthopaedics, 7. Auflage; hrsg. v. Crenshaw AH; Mosby Verlag, St. Louis 1987, 2843-2923
- Sala DA, Shulman H, Kennedy RF, Grant AD, Lynn Y Chu M (1999): Idiopathic toe walking: a review. *Dev Med Child Neurol* 41, 846-848
- Sarioglu B, Serdaroglu G, Tutuncuoglu S, Ozer EA (2003): The use of botulinum toxin type A treatment in children with spasticity. *Pediatr Neurol* 29, 299-301
- Schiavo G, Montecucco C (1995): Tetanus and botulism neurotoxins: isolation and assay. *Meth Enzymol* 248, 643-652
- Schroeder AS, Berweck S, Lee SH, Heinen F (2006): Botulinum toxin treatment of children with cerebral palsy - a short review of different injection techniques. *Neurotox Res* 9, 189-196
- Scott AB (1980): Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 17(1), 21-25
- SCPE (2000): Surveillance of cerebral palsy in Europe (SCPE): a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol* 42, 816-824
- SCPE (2002): Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 44, 633-640
- Sheean G (2002): The pathophysiology of spasticity. *Eur J Neurol* 9(1), 3-9
- Shulman LH, Sala DA, Chu ML, McCaul PR, Sandler BJ (1997): Developmental implications of idiopathic toe walking. *J Pediatr* 130, 541-546
- Siemes H, Blaise FD: Anfälle und Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. Thieme Verlag, Stuttgart 2001
- Singhi P, Jagirdar S, Khandelwal N, Malhi P (2003): Epilepsy in children with cerebral palsy. *J Child Neurol* 18, 174-179
- Slawek J, Klimont L (2003): Functional improvement in cerebral palsy patients treated with botulinum toxin A injections - preliminary results. *Eur J Neurol* 10, 313-317
- Smith LD, Sugiyama H: Botulism: the organism, its toxins, the disease. CC Thomas Publishers, Springfield 1988
- Sommerfelt K, Markstead T, Berg K (2001): Therapeutic electrical stimulation in cerebral palsy: a randomized, controlled, crossover trial. *Dev Med Child Neurol* 43, 609-613
- Statham L, Murray MP (1971): Early walking patterns of normal children. *Clin Orthop* 79, 8-24
- Stricker SJ, Angulo JC (1998): Idiopathic toe walking: a comparison of treatment methods. *J Pediatr Orthop* 18, 289-293
- Suputtitada A (2000): Managing spasticity in pediatric cerebral palsy using a very low dose of botulinum toxin type A. *Am J Phys Med Rehabil* 79, 320-326
- Sutherland DH, Ohlsen R, Cooper L, Savio LYW (1980): The development of mature gait. *J Bone Joint Surg* 62, 336-353
- Tachdijan MO: Pediatric Orthopedics. Saunders Verlag, Philadelphia 1972
- Tardieu G, Shentoub S, Delarue R (1954): A la recherche d'une technique de la mesure de la spasticité. *Neurologique* 91, 143-144
- Thompson GH, Rubin IL, Bilenker RM: Comprehensive management of cerebral palsy. Grune and Stratton Verlag, New York 1983
- Thompson NS, Baker RJ (2001): Relevance of the popliteal angle to hamstring length in cerebral palsy crouch gait. *J Pediatr Orthop* 21, 383-387
- Tidwell M (1999): The child with tip-toe gait. *Int Pediatr* 14, 235-238

- Ubhi T, Bhakta B, Ives HL, Allgar V, Roussounis SH (2000): Randomized double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 83, 481-487
- Van der Linden ML, Hazlewood ME, Aitchison AM, Hillman SJ, Robb JE (2003): Electrical stimulation of gluteus maximus in children with cerebral palsy: effects on gait characteristics and muscle strength. *Dev Med Child Neurol* 45(6), 385-390
- Ward AB (2002): A summary of spasticity management - a treatment algorithm. *Eur J Neurol* 9(1), 48-52
- Weber D (1978): Toe walking in children with early childhood autism. *Acta Paedopsychiatr* 43, 73-83
- Wenger DR, Rang M: *The art and practice of children's orthopaedics*. Raven Verlag, New York 1993
- Westhoff B, Seller K, Wild A, Jaeger M, Krauspe R (2003): Ultrasound-guided botulinum toxin injection technique for the iliopsoas muscle. *Dev Med Child Neurol* 45, 829-832
- Wiley ME, Damiano DL (1998): Lower-extremity strength profiles in spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 40(2), 100-107
- Wilken B, Aslami B, Backes H (2008): Successful Treatment of Drooling in Children with Neurological Disorders with Botulinum Toxin A or B. *Neuropediatrics* 39, 200-204
- Wilken B, Diepold K, Funke R (2011): Perinatale Arteria cerebri media-Infarkte. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 2, 50-54
- Wissel J, Mueller J, Poewe W: EMG for identification of dystonic, tremulous and spastic muscles and techniques for guidance of injections; in: *Handbook of Botulinum Toxin Treatment*, 2. Auflage; hrsg. v. Moore P, Naumann M; Blackwell Science, Oxford 2003, 76-98
- Wohlfarth K, Muller C, Sassin I, Comes G, Grafe S (2007): Neurophysiological double-blind trial of a botulinum neurotoxin type a free of complexing proteins. *Clin Neuropharmacol* 30(2), 86-94
- Wood E, Rosenbaum PL (2000): The gross motor function classification system for cerebral palsy: a study of reliability and stability over time. *Dev Med Child Neurol* 42, 292-296
- Yadav SL, Singh U (1994): Phenol block in the management of spastic cerebral palsy. *Indian J Pediatr* 61, 249-255
- Zuber M, Sebald M, Bathien N, de Recondo J, Rondot P (1995): Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance. *Neurology* 45, 204

## **DANKSAGUNG**

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ganz besonders bei:

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Bernd Wilken für die freundliche Überlassung des Themas und dafür, dass er sich stets Zeit nahm und immer ansprechbar für mich war. Vielen Dank für die sehr gute Betreuung sowie die schnellen Korrekturen und die vielen wichtigen Anregungen.

Dem Team des SPZ Kassel für die Unterstützung.