

**Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital der
Ludwig - Maximilians - Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Reinhardt

**Therapie mit Botulinumtoxin –
Validität klinischer Evaluationsinstrumente zur Messung
des Therapieeffektes**

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

vorgelegt von
Susanne Julia Bartels

aus
München

Jahr
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med Florian Heinen

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister
Prof. Dr. med. Thomas Lang
Priv. Doz. Dr. med. Katharina Bürger

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Steffen Berweck

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 18.06.2009

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Botulinumtoxin (BoNT).....	2
1.1.1 Geschichtlicher Hintergrund	2
1.1.2 Pharmakologie.....	3
1.2 Therapeutische Anwendung von Botulinumtoxin	7
1.2.1 Indikationen	7
1.2.2 Sicherheit, Nebenwirkungen und Therapieversagen	9
1.2.3 Dosierung und Injektionstechnik	11
1.3 Spastische Bewegungsstörungen im Kindesalter - Zerebralparese	13
1.3.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie.....	13
1.3.2 Pathophysiologie, Klinik und Komplikationen	15
1.3.3 Therapiemöglichkeiten.....	19
1.4 Botulinumtoxin bei spastischen Bewegungsstörungen	24
1.5 Therapieevaluationsinstrumente	29
1.5.1 Modifizierte Ashworth-Skala (MAS)	30
1.5.2 Modifizierte Tardieu-Skala (MTS)	31
1.5.3 Goal Attainment Scaling (GAS)	33
1.5.4 Gross Motor Function Classification System (GMFCS)	34
1.5.5 Weitere Therapieevaluationsinstrumente	36
2. Fragestellung	39
3. Patienten und Methoden	40
3.1 Patienten.....	40
3.2 Methoden	40
3.2.1 Therapie mit Botulinumtoxin	40
3.2.2 Therapieevaluation	42
3.3 Datenbearbeitung und statistische Analyse	45
3.3.1 Grundlagen der Datenerfassung und -bearbeitung	45
3.3.2 Datenbearbeitung der modifizierten Ashworth-Skala.....	47
3.3.3 Datenbearbeitung der modifizierten Tardieu-Skala.....	48
3.3.4 Statistische Analyse.....	50

4. Ergebnisse	52
4.1 Beschreibung der Patienten.....	52
4.2 Allgemeine Ergebnisse	55
4.3 Ergebnisse der modifizierten Ashworth-Skala.....	56
4.4 Ergebnisse der modifizierten Tardieu-Skala	60
5. Diskussion	65
5.1 Diskussion der Ergebnisse.....	65
5.1.1 Goal Attainment Scaling	65
5.1.2 Modifizierte Ashworth-Skala	66
5.1.3 Modifizierte Tardieu-Skala	69
5.1.4 Modifizierte Ashworth- und Tardieu-Skala im Vergleich	71
5.1.5 Vergleich der GMFCS-Untergruppen I-III und IV-V.....	72
5.1.6 Zusammenfassende Beurteilung der beiden Therapieevaluationinstrumente.....	73
5.2 Limitierungen der Studie	77
6. Zusammenfassung	78
7. Literaturverzeichnis	81
8. Anhang	91
9. Danksagung	95
10. Lebenslauf	96

1. Einleitung

In den letzten 15 Jahren hat sich die intramuskuläre Injektion von Botulinumtoxin (BoNT) in der Pädiatrie bei der Behandlung von spastischen Bewegungsstörungen bei Zerebralpareesen immer mehr etabliert. Es konnte mittlerweile mehrfach bestätigt werden, daß es sich hierbei um ein sicheres und effektives Verfahren zur Reduktion eines erhöhten Muskeltonus handelt [Baker R, et al., 2002, 12, Heinen F, et al., 1997, 99, Koman LA, et al., 1993, 117, Koman LA, et al., 2000, 119, Mall V, et al., 2000, 130]. Ein wichtiger Aspekt der Therapie ist, daß BoNT nicht als alleinige Maßnahme eingesetzt wird, sondern in ein interdisziplinäres Therapiekonzept ergänzend und verbessernd eingebunden ist. Dieses Therapiekonzept beinhaltet idealerweise konservative und chirurgische Maßnahmen und steht unter der kontinuierlichen Betreuung von einem interdisziplinären Team aus Neuropädiatern, Orthopäden, Physiotherapeuten, Orthopädietechnikern und Spezialisten der pädiatrischen Rehabilitation [Heinen F, et al., 2006, 98]. Zu den Hauptindikationen einer Therapie mit BoNT im Kindesalter zählen Gangstörungen durch Spitzfußstellung oder Adduktorenspasmus und fokale motorische Probleme bei spastischen Bewegungsstörungen wie z.B. die spastische Handbeugefehlstellung [Heinen F, et al., 1997, 96]. Die qualitative und quantitative Verbesserung motorischer Fertigkeiten, eine bessere Orthesentoleranz oder die Erleichterung bei der Pflege werden häufig als Therapieziele definiert [Berweck S, et al., 2003, 21]. Die Wirkung der Botulinumtoxininjektion läßt in der Regel nach etwa drei bis sechs Monaten nach. Das führt zum einen zu einer besseren Steuerbarkeit der Therapie, zum anderen aber auch zu der Notwendigkeit, die Injektion bei den meisten Patienten zu wiederholen. Die Therapieevaluation spielt daher bei der Behandlung mit BoNT eine wichtige Rolle. Hierbei kommen verschiedene Methoden zur Anwendung. Wichtige und in der Klinik häufig verwendete Therapieevaluationinstrumente sind die modifizierte Ashworth-Skala und die modifizierte Tardieu-Skala [Scholtes VA, et al., 2006, 176], die aber in der Literatur bezogen auf die Beurteilung des Therapieergebnisses nicht immer als sehr aussagekräftig beschrieben werden [Barth CA, 2005, 14, Fosang AL, et al., 2003, 75]. Aus Sicht der Patienten erweist es sich als sinnvoll, zu überdenken, inwieweit die genannten Therapieevaluations-

instrumente, die oft zeitaufwändig sind, das Vorhandensein von geschultem Personal voraussetzen und vermutlich nur eine begrenzte Aussage über den Therapieerfolg zulassen, ein vor der Therapie festgelegtes Therapieziel widerspiegeln. Die Bedeutung der modifizierten Ashworth- und Tardieu-Skala in der Therapieevaluation ist daher Gegenstand dieser Arbeit.

Die nachfolgenden Kapitel sollen einen Überblick über BoNT und seine Anwendungsgebiete verschaffen. Es wird speziell auf die Botulinumtoxintherapie bei spastischen Bewegungsstörungen im Kindesalter und auf die Evaluation dieser Therapie eingegangen.

1.1 Botulinumtoxin (BoNT)

1.1.1 Geschichtlicher Hintergrund

Der Zusammenhang zwischen Nahrungsmitteln und Vergiftungen wurde erstmals von dem deutschen Arzt und Dichter Ch. A. J. Kerner (1786-1862) im Jahr 1817 festgehalten. Dabei beschrieb er nicht nur die Symptome des sogenannten *Botulismus*, einer meist durch verdorbene Wurstwaren hervorgerufenen Lebensmittelvergiftung, sondern stellte auch Vermutungen über die Möglichkeit an, toxische Substanzen therapeutisch zu nutzen [Erbguth FJ, 2004, 70]. Im Jahre 1895 gelang es dann dem belgischen Mikrobiologen E. P. van Ermengem (1851-1932) im Rahmen sorgfältiger Nachforschungen bei einer Nahrungsmittelvergiftung, das anaerobe Bakterium *Bacillus botulinus* als Auslöser des Botulismus zu identifizieren. Der Name leitet sich von *botulus* ab, dem lateinischen Wort für Wurst, denn frühere Erkrankungen an Botulismus wurden vor allem in Verbindung mit dem Verzehr von Würsten beobachtet. Später wurde es in *Clostridium botulinum* umbenannt [Devriese PP, 1999, 66].

Die Erkenntnisse von Burgen et al., daß BoNT abhängig von der injizierten Dosis am Muskel nach einer gewissen zeitlichen Verzögerung eine schlaffe Lähmung erzeugt, bildeten das theoretische Fundament für die heutige therapeutische Nutzung dieses Giftes [Burgen AS, et al., 1949, 43]. Das medizinische Interesse an dieser Substanz wuchs allerdings erst seit etwa 1970, als man sein therapeutisches Potential in der Behandlung hyperaktiver Muskeln erkannte. Nach anfänglichen Tierversuchen an Rhesus-Affen, wendete der Ophthalmologe A. Scott 1980 BoNT zum ersten Mal an Menschen zur Behandlung

des Strabismus an [Scott AB, 1980, 178, 1981, 179]. Im Jahre 1989 lizenzierte die American Food and Drug Administration BoNT für die Behandlung des Strabismus, Blepharospasmus sowie des Spasmus Hemifacialis für Patienten ab 12 Jahren [Jankovic J, et al., 1997, 109, Schantz EJ, et al., 1992, 173]. Da es sich herausstellte, daß die klinische Anwendung von BoNT bei Erkrankungen, die mit einem erhöhten Muskeltonus einhergehen, wie zum Beispiel bei Dystonie oder Spastizität, aber auch bei glandulärer Hypersekretion oder bei Schmerzen effektiv und sicher ist, wurde die Liste der Indikationen im Laufe der letzten Jahre kontinuierlich erweitert. Durch diese neuen Therapieoptionen konnten bereits viele Patienten in immer mehr Ländern vom therapeutischen Nutzen des Botulinumtoxins profitieren [Brin MF, 1997, 38, Devriese PP, 1999, 66].

1.1.2 Pharmakologie

Botulinumtoxin, das potenteste bis heute bekannte biologische Gift, ist ein Exotoxin, das von dem anaeroben sporenbildenden Bakterium *Clostridium botulinum* produziert wird [Johnson EA, 1999, 111]. Der von ihm ausgelöste Botulismus entsteht nach Aufnahme verunreinigter Nahrung oder nach Wundinfektionen, bzw. beim Säuglingsbotulismus durch Besiedelung des kindlichen Gastrointestinaltraktes mit dem toxinproduzierenden Bakterium. Das Krankheitsbild äußert sich anfangs in gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit und Durchfall, Schwindel sowie Seh- und Akkomodationsstörungen. Im weiteren Verlauf kommen Dyspnoe, Dysarthrie, Dysphagie, Lähmungen der Extremitätenmuskulatur, Obstipation und Harnverhalt hinzu. Im schlimmsten Fall führt dies zum Ileus oder Atemstillstand und in Folge zum Tod [Herrero BA, et al., 1967, 100, Jankovic J, et al., 1997, 109, Montecucco C, et al., 1996, 138]. Überlebt man eine Vergiftung, so sind die Symptome reversibel und bilden sich wieder vollständig zurück [Herrero BA, et al., 1967, 100]. Bei Überdosierung oder Eindringen von BoNT in die Blutbahn, steht für die Akuttherapie ein polyvalentes Antitoxin vom Pferd zur Verfügung. Allerdings ist seine Wirksamkeit nur gewährleistet, solange es weniger als 21 Stunden nach Toxinexposition gegeben wird, da nur frei zirkulierendes Toxin neutralisiert werden kann. Außerdem lösen die darin enthaltenen equinen Immunglobuline häufig anaphylaktische Reaktionen aus [Brin MF, 1997, 38].

Insgesamt sind sieben immunologisch verschiedene Subtypen des Botulinumtoxins, mit den Zusatzbezeichnungen A, B, C, D, E, F und G, bekannt, die aber nicht alle therapeutisch genutzt werden. Sie verfügen über ein ähnliches Molekulargewicht sowie ähnliche Untereinheiten und hemmen allesamt die Acetylcholinausschüttung an cholinergen Nervenendigungen, wobei sie jedoch an unterschiedlichen Zielproteinen angreifen. Dies führt zu Unterschieden in Eigenschaften wie ihrer Wirkungsweise und -dauer oder Potenz [Aoki KR, 2001, 7, Brin MF, 1997, 38, Schantz EJ, et al., 1992, 173, Simpson LL, 1981, 185]. Vergiftungen beim Menschen werden hauptsächlich von den Serotypen A, B, E, selten von F ausgelöst. Symptome und Ausmaß der Vergiftung sind dabei abhängig vom Serotyp und der aufgenommenen Toxinmenge aber auch vom Individuum selbst [Herrero BA, et al., 1967, 100, Schantz EJ, et al., 1992, 173]. Klinisch genutzt wird heute vor allem Botulinumtoxin Typ A (BoNT/A), welches auch den am besten untersuchten Serotypen darstellt [Aoki KR, 2001, 7, Aoki KR, et al., 2001, 9]. Vor allem der Serotyp B, aber auch die Serotypen C und F, gewinnen immer mehr an Bedeutung in der medizinischen Anwendung, z.B. bei der Behandlung der zervikalen Dystonie oder des Blepharospasmus, bzw. bei Vorliegen einer Resistenz gegen BoNT/A [Brashear A, et al., 1999, 37, Brin MF, et al., 1999, 40, Eleopra R, et al., 1997, 69, Lew MF, et al., 1997, 126, Mezaki T, et al., 1995, 135].

Botulinumtoxin wird von *Clostridium botulinum* als ein Polypeptid mit einer molekularen Masse von etwa 150 kDa synthetisiert. Um biologische Aktivität zu erlangen, muß das Polypeptid in eine schwere Kette von etwa 100 kDa und eine leichte Kette von etwa 50 kDa gespalten werden, welche über eine oder mehrere Disulfidbindungen miteinander verbunden sind [Simpson LL, 1979, 184]. Ohne die intakte Disulfidbindung kann das Molekül nicht in die Zelle aufgenommen werden und verliert seine Toxizität [Simpson LL, 1981, 185]. An die leichte Kette ist ein Zinkmolekül gebunden, das ihr die Funktion einer Endopeptidase verleiht. Das Botulinumtoxinmolekül ist von weiteren nicht-toxischen Makromolekülen umgeben, die eine Schutzfunktion, z.B. vor dem proteolytischen Abbau im sauren Magenmilieu, einnehmen. Es bildet somit einen hochmolekularen Proteinkomplex [Aoki KR, 2004, 8, Brin MF, 1997, 38, Schantz EJ, et al., 1992, 173].

Botulinumtoxin erzeugt eine mehrere Monate andauernde reversible Stilllegung der cholinergen Synapse durch die selektive Blockade der Acetylcholinausschüttung, indem es Proteine, die für den Transport von Acetylcholin zur

Plasmamembran essentiell sind, intrazellulär proteolytisch inaktiviert [Aoki KR, 2004, 8, de Paiva A, et al., 1999, 63]. Cholinerge Nervenzellen kommen sowohl an den motorischen Endplatten als auch im vegetativen Nervensystem vor. Daher ergibt die Anwendung von BoNT, je nachdem ob es intramuskulär oder in Drüsen injiziert wird, eine Reduktion des Muskeltonus oder eine schlaffe Lähmung bzw. eine Reduktion der Hyperaktivität verschiedener Drüsen [Cordivari C, et al., 2004, 51, Jankovic J, 2004, 106, Naumann M, et al., 2004, 142].

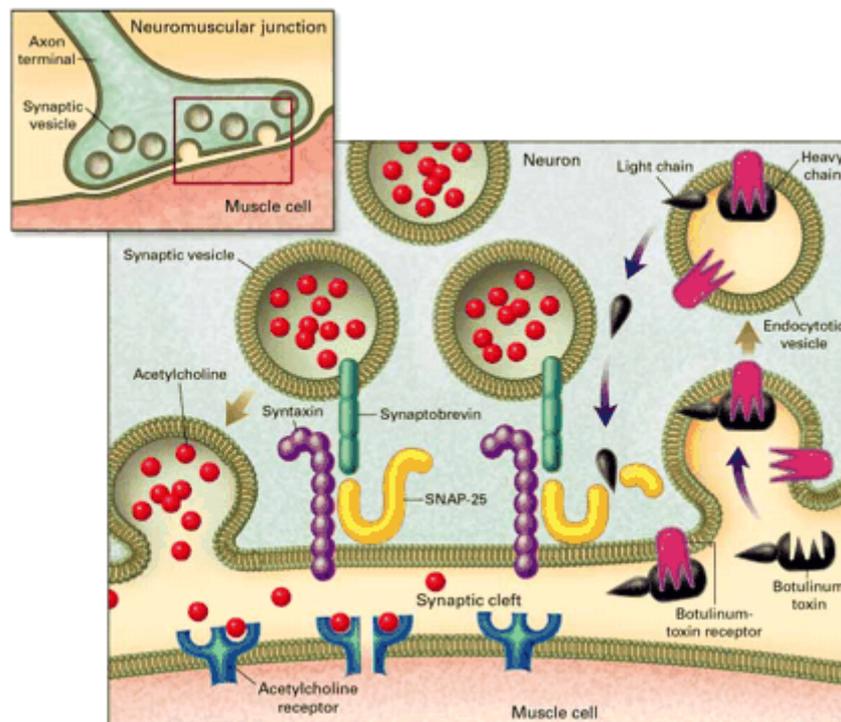


Abb. 1: Wirkungsmechanismus von Botulinumtoxin nach [Hallett M, 1999, 92]

Nach Endozytose des Botulinumtoxinmoleküls wird die leichte von der schweren Kette durch Spaltung der Disulfidbrücke getrennt und in das Zytosol freigesetzt. Dort verhindert sie die Verschmelzung der synaptischen Bläschen mit der präsynaptischen Membran und damit die Acetylcholinausschüttung in den synaptischen Spalt.

Die schwere Kette des Botulinumtoxins sorgt bei diesem Prozeß für die spezifische externe Bindung an die präsynaptische Membran cholinergischer Nervenzellen und die darauf folgende rezeptorvermittelte Endozytose. Sie ermöglicht der leichten Kette in einem weiteren Reaktionsschritt, in das Zytosol zu gelangen. Dort spaltet die leichte Kette wiederum als Zink-Endopeptidase

Proteine, die am Transport des Acetylcholins zur Plasmamembran beteiligt sind, und unterbricht hierdurch die Ausschüttung des Acetylcholins in den synaptischen Spalt [Aoki KR, et al., 2001, 9, Brin MF, 1997, 38, Schiavo G, et al., 1994, 175]. Dabei spalten die einzelnen Serogruppen des Botulinumtoxins verschiedene Membranproteine der synaptischen Bläschen an unterschiedlichen Stellen: die Serogruppen B, D, F und G – VAMP/Synaptobrevin, die Serogruppen A und E – SNAP-25 und die Serogruppe C – sowohl SNAP-25 als auch Syntaxin [Blasi J, et al., 1993, 27, Eleopra R, et al., 2004, 68, Schiavo G, et al., 1993, 174, Schiavo G, et al., 1994, 175]. Auf die Synthese oder Speicherung von Acetylcholin hat Botulinumtoxin keinen Effekt. Die Aufnahme über die rezeptorvermittelte Endozytose und das Ausmaß der durch das BoNT hervorgerufenen Lähmung ist abhängig von der vorhandenen Energie und teilweise auch von der Nervenstimulation und somit insgesamt von dem Acetylcholinmetabolismus in der Nervenendigung [Hesse S, et al., 1995, 102, Hughes R, et al., 1962, 104]. Dieser Prozeß wird durch ein saures Milieu beschleunigt und durch Kühlung verlangsamt [Brin MF, 1997, 38]. Durch noch nicht genau geklärte Funktionsmechanismen persistiert die Aktivität der leichten Kette bis zu drei Monate lang. Die Reversibilität der Wirkung erfordert meist die wiederholte Anwendung von BoNT, um einen anhaltenden therapeutischen Nutzen zu erzielen [Aoki KR, 2004, 8, Aoki KR, et al., 2001, 9].

De Paiva et al. konnten zeigen, daß Nervenausprossungen, sogenannte *sprouts*, die einige Zeit nach einer Injektion mit BoNT an der Nervenendigung entstehen, eine wichtige Rolle bei der Regeneration der ursprünglich blockierten Nervenendigung spielen. Demzufolge beeinflusst vermutlich anfangs der nur an den Ausprossungen nach nervaler Muskelstimulation messbare Acetylcholinumsatz die Regeneration der ursprünglichen Nervenendigung. Während diese in einem zweiten Schritt nach etwa drei Monaten wieder ihre Funktion aufnimmt, degenerieren die Ausprossungen und verschwinden schließlich [de Paiva A, et al., 1999, 63].

Studien von Filippi et al. und Rosales et al. lassen vermuten, daß der Gesamteffekt des Botulinumtoxins nicht nur durch die Wirkung an den cholinergen Alpha-Motoneuronen zustande kommt, sondern zusätzlich durch eine blockierende Wirkung an Gamma-Motoneuronen der Muskelspindeln, welche ebenfalls cholinerge Nerven sind, eine Reduktion des Muskeltonus bewirkt [Filippi GM, et al., 1993, 72, Rosales RL, et al., 1996, 165]. Somit ändert BoNT neben

seiner direkten Wirkung an der neuromuskulären Synapse wahrscheinlich sensorische Afferenzen und induziert dadurch indirekt zentrale Veränderungen. Ob das Wissen über diesen möglichen indirekten Effekt auf das ZNS Einfluß auf die zukünftige Anwendung von BoNT haben wird, muß sich aber noch zeigen [Curra A, et al., 2004, 57].

1.2 Therapeutische Anwendung von Botulinumtoxin

1.2.1 Indikationen

Im Laufe der letzten 25 Jahre hat die klinische Erfahrung im therapeutischen Umgang mit BoNT stark zugenommen, erkennbar an der wachsenden Zahl von Indikationen, bei denen in den letzten Jahren die Behandlung mit BoNT zugelassen wurde. Somit ist dieses Toxin nicht nur in der Ophthalmologie oder Neurologie zu finden, sondern zum Beispiel auch in der Neuropädiatrie, Orthopädie, Rehabilitationsmedizin und Dermatologie [Jankovic J, 2004, 106, Naumann M, et al., 2004, 141]. Da cholinerge Nervenzellen, die Angriffspunkte des Botulinumtoxins, sowohl an der motorischen Endplatte als auch im vegetativen Nervensystem vorkommen, erklären sich die verschiedenen therapeutischen Einsatzgebiete dieses Giftes. So nutzt man den gezielten, vorübergehenden Effekt der botulinumtoxininduzierten Chemodenervierung nach lokaler Injektion mittlerweile nicht nur bei neuromuskulären Erkrankungen, sondern auch bei Hyperaktivität von Drüsengewebe oder bei Schmerzsyndromen [Aoki KR, 2001, 7, Cordivari C, et al., 2004, 51].

Wie bereits erwähnt zählten fokale Dystonien wie Strabismus, Blepharospasmus sowie Spasmus Hemifacialis zu den ersten Zulassungen der Therapie mit BoNT. Es hat sich herausgestellt, daß die Injektion von BoNT auch bei einer Vielzahl von anderen fokalen Dystonien, wie z.B. der zervikalen Dystonie oder dem Schreibkrampf, die wohl effektivste Form der Behandlung darstellt [Jankovic J, et al., 1991, 108, 1997, 109, Karp BI, 2004, 113, Schantz EJ, et al., 1992, 173]. Die bei diesen Krankheitsbildern auftretenden unwillkürlichen anhaltenden oder intermittierenden Muskelkontraktionen [Sanger TD, et al., 2003, 172] können durch BoNT sehr gut gemindert werden [Jankovic J, 2004, 107].

Ein weiteres großes Anwendungsgebiet ist die Behandlung spastischer Bewegungsstörungen sowohl im Erwachsenenalter bei Schlaganfallpatienten oder

bei Multipler Sklerose, als auch im Kindesalter bei Zerebralparese oder anderen Erkrankungen, die mit muskulärer Hyperaktivität einhergehen. Viele Studien belegen hierbei die Effektivität einer durch BoNT erzeugten Reduktion des Muskeltonus [Cosgrove AP, et al., 1994, 54, Das TK, et al., 1989, 62, Dengler R, et al., 1992, 65, Koman LA, et al., 1993, 117, Snow BJ, et al., 1990, 187, Sutherland DH, et al., 1999, 191]. Auf die Anwendung von BoNT bei spastischen Bewegungsstörungen im Kindesalter wird im Kapitel 1.4 noch näher eingegangen.

Andere Bewegungsstörungen wie zum Beispiel Tremor, Tics und Myoklonien werden auch erfolgreich mit Injektionen von BoNT behandelt [Jankovic J, et al., 1997, 109, Jankovic J, et al., 1991, 110, Kwak CH, et al., 2000, 124].

Zu den Indikationen einer Botulinumtoxintherapie gehören ebenfalls Fehlfunktionen des vegetativen Nervensystems wie die axilläre Hyperhidrose. Später kamen noch andere hypersekretorische Erkrankungen wie die Hyperlakrimation oder die Sialorrhoe bei Parkinsonpatienten oder bei Kindern mit Zerebralparesen hinzu. Hierbei wird BoNT für die Blockade der cholinergen postganglionären Nervenfasern des Sympathikus bzw. des Parasympathikus genutzt [Bushara KO, et al., 1996, 44, Glogau RG, 1998, 80, Naumann M, et al., 2004, 142, Pal PK, et al., 2000, 150].

Neurogene Blasenfunktionsstörungen in der Urologie [Jost WH, et al., 2004, 112], Achalasie oder Analfissuren in der Gastroenterologie [Brisinda G, et al., 2004, 41] oder die vorübergehende Inaktivierung von Muskelfunktionen bei orthopädischen oder neurologischen Operationen [Barwood S, et al., 2000, 15] zeigen weitere Beispiele für erfolgreiche Einsatzgebiete von BoNT.

Auch im Bereich der Schmerzforschung zeigen sich vielversprechende Ergebnisse, vor allem beim Spannungskopfschmerz [Relja M, et al., 2004, 162], bei der Migräne [Binder WJ, et al., 2003, 25, Silberstein S, et al., 2000, 183] oder bei Rückenschmerzen [Foster L, et al., 2001, 76]. In Tierversuchen konnte an zentralen Schmerzrezeptoren eine Blockade der Ausschüttung nozizeptiver Neuropeptide durch BoNT gezeigt werden, was möglicherweise einen Einfluß auf die Schmerzwahrnehmung hat. [Aoki KR, 2001, 7, Welch MJ, et al., 2000, 198].

Im Laufe der Jahre hat sich auch die lokale Wirksamkeit von BoNT bei kosmetischen Anwendungen herausgestellt. Die Behandlung von Gesichtsfalten erfreut sich derzeit zunehmender Beliebtheit [Becker-Wegerich P, et al., 2001, 18, Blitzer A, et al., 1997, 28, Garcia A, et al., 1996, 79].

1.2.2 Sicherheit, Nebenwirkungen und Therapieversagen

Die langjährige Anwendung in den unterschiedlichsten Fachgebieten hat bisher viele Ergebnisse geliefert, welche die Sicherheit von BoNT zeigen [Naumann M, et al., 2004, 141]. Voraussetzung dafür sind genaue Kenntnisse über die Wirkungsweise von BoNT und die Anatomie des injizierten Bereichs. Desweiteren spielen bei einem verantwortungsvollen Umgang mit dieser Substanz die richtige Indikationsstellung und die individuelle Aufklärung eine wichtige Rolle [Gormley ME, 1996, 81]. Außerdem muß man beachten, daß die einzelnen Serotypen unterschiedliche Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile besitzen und die Dosierungen daher nicht einfach untereinander übertragbar sind [Aoki KR, 2001, 6, 2001, 7].

Da es sich um eine lokal applizierte Therapie handelt, die sich meist auf wenige Körperregionen begrenzt, treten selten schwerwiegende systemische Nebenwirkungen oder Komplikationen auf. Wenn Nebenwirkungen auftreten, sind diese meist nur gering ausgeprägt, durch die Reversibilität der Wirkung zudem nur vorübergehend und bilden sich nach einiger Zeit wieder vollständig zurück [Aoki KR, 2001, 7]. Zu den häufigen unerwünschten Nebenwirkungen zählen eine ausgeprägte Schwäche der injizierten Muskeln, sowie der angrenzenden Muskeln. Es können aber auch fokale Fernwirkungen, wie Blasen- oder Darmentleerungsstörungen, Augen- oder Lidmuskelschwäche und Dysphagie mit Gefahr der Aspiration auftreten. Generalisierte Muskelschwäche und grippeähnliche Symptome sind seltene systemische Wirkungen. Es ist wichtig sich an die produkt- und altersspezifischen Dosierungsrichtlinien zu halten und die Injektion technisch adäquat durchzuführen, da bei zu hoher Dosis und darauffolgender Diffusion von BoNT in umliegendes Gewebe oft Nebenwirkungen auftreten [Aoki KR, et al., 2001, 9, Berweck S, et al., 2005, 23, Schantz EJ, et al., 1992, 173]. Bisher gibt es weder Nachweise über anaphylaktische Reaktionen noch über Todesfälle im Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von BoNT [Brin MF, 1997, 38].

Die in mehr als 25 Jahren gesammelte Erfahrung mit BoNT in der Behandlung von Erwachsenen hat bisher keine klinisch signifikanten Langzeitfolgen bei wiederholter Anwendung zeigen können [Brin MF, 1997, 38, Naumann M, et al., 2004, 141]. Die Erfahrungen in der Behandlung von Kindern basieren auf einem kürzeren Zeitraum, konnten aber bisher keine großen Unterschiede in der

Effektivität oder bei Nebenwirkungen im Vergleich zu Erwachsenen aufweisen [Brin MF, 1997, 38, Koman LA, et al., 1993, 117, Koman LA, et al., 1994, 118].

Eine Komplikation, die sich während der Therapie mit BoNT ergeben kann, ist das Auftreten von Antikörpern, welches eine Beendigung der Therapie nach sich zieht. Durch die Reversibilität der Wirkung nach ein paar Monaten, muß man die Injektionen mit BoNT vor allem bei der Behandlung von Dystonien und Spastizität nach einiger Zeit wiederholen, um einen anhaltenden Therapieeffekt zu erzielen. Studien haben gezeigt, daß die Anzahl der durchgeführten Behandlungen der stärkste Risikofaktor für das Auftreten von Antikörpern ist. Auch die gewichtsadaptierte maximale Dosis pro Behandlung und die kumulative Dosis sind mit Antikörperentstehung assoziiert [Herrmann J, et al., 2004, 101]. Diese Aspekte spielen vor allem in der Behandlung von Spastizität bei Kindern eine Rolle, da hier häufig höhere Dosierungen pro Kilogramm Körpergewicht als bei Erwachsenen verwendet und zudem mehrere Muskeln gleichzeitig injiziert werden [Aoki KR, et al., 2001, 9, Greene P, et al., 1994, 88, Herrmann J, et al., 2004, 101, Koman LA, et al., 2001, 116].

Die Detektion von Antikörpern erweist sich nicht immer als eindeutig, da die meisten Antikörper-Suchtests nur begrenzt zwischen neutralisierenden und nicht-neutralisierenden Antikörpern unterscheiden können. Einer der relevanten Immunoassays ist der in vivo durchgeführte Mouse Protection Bioassay, der allerdings erst ab einer bestimmten Menge von vorhandenen neutralisierenden Antikörpern positiv ausfällt. Zu geringe Mengen von Antikörpern, die bereits zu einem Therapieversagen führen können, werden hierbei nicht erfasst [Borodic G, et al., 1996, 30, Brin MF, 1997, 38]. Häufig wird auch der in vitro durchgeführte sensitivere Mouse Diaphragm Assay verwendet, da er geringere Mengen von Antikörpern anzeigt [Goschel H, et al., 1997, 83, Sesardic D, et al., 2004, 180]. Um den Nutzen einer effektiven Therapie durch BoNT lange zu erhalten, sollte man versuchen, dem Risiko der Antikörperbildung entgegenzuwirken. Dabei muß man vor allem beachten, daß das Intervall zwischen den einzelnen Injektionen so lange und die Dosis so niedrig wie möglich gewählt werden [Brin MF, 1997, 38, Greene P, et al., 1994, 88].

Falls ein Patient neutralisierende Antikörper gebildet hat, profitiert er möglicherweise von einem Therapieversuch mit einem anderen Serotyp. Allerdings muß man hierbei die Unterschiede in der Wirkungsweise der Serogruppen beachten. Botulinumtoxin F verfügt z.B. über eine kürzere Wirkdauer als BoNT/A. Hingegen

haben Botulinumtoxin B und C Ähnlichkeiten in der Wirkung wie BoNT/A. [Aoki KR, 2001, 7, Brin MF, 1997, 38, Eleopra R, et al., 2004, 68, Greene PE, et al., 1993, 89]

Neutralisierende Antikörper sind der hauptsächliche Grund für ein sekundäres Therapieversagen, das sich in einer fehlenden Wirkung und fehlender Muskelatrophie im Anschluß an eine Injektion äußert [Brin MF, 1997, 38]. Bei negativem Antikörperstatus ist möglicherweise die Antikörpermenge zu gering, um im Mouse Bioassay erkannt zu werden. Weitere Gründe für ein sekundäres Therapieversagen findet man z.B. in einer unzureichenden Injektionstechnik oder nicht adäquaten Dosierung, in der Auswahl ungünstiger oder nicht geeigneter Muskeln oder Injektionsstellen sowie beim Vorliegen von Kontrakturen [Berweck S, et al., 2005, 23].

1.2.3 Dosierung und Injektionstechnik

Faktoren, die den Erfolg und die Kosten der Behandlung mit BoNT maßgeblich mitbestimmen und das Auftreten von Nebenwirkungen und Antikörpern minimieren, sind eine adäquate Dosierung, die richtige Auswahl des Zielorgans, sowie die Injektionstechnik. Bei richtiger Anwendung tritt der klinische Effekt nach etwa einer Woche ein und der therapeutische Nutzen dauert drei bis sechs Monate an [Jankovic J, et al., 1997, 109].

In Deutschland zugelassene Präparate sind BoNT/A (BOTOX® [Allergan Inc.], Dysport® [Ipsen Ltd.] und Xeomin® [Merz-Pharma]) und Botulinumtoxin B (BoNT/B) (Neurobloc® [Elan Pharmaceuticals Inc.]). Da es sich um Produkte von unterschiedlichen Anbietern mit Variationen in der Zusammensetzung handelt, muß man bei den einzelnen Serogruppen, aber auch innerhalb einer Serogruppe beachten, daß jedes Präparat spezifische Eigenschaften in der Wirkung besitzt. Aus diesem Grund darf man keine einfache Umrechnung der Dosisverhältnisse zwischen den einzelnen Präparaten durchführen [Aoki KR, 2001, 7, Berweck S, et al., 2005, 23]. Die Dosis von BoNT wird in Mouse Units (U) gemessen. Eine Mouse Unit ist eine Einheit für die biologische Aktivität und Potenz des Toxins und stellt die Menge dar, die intraperitoneal verabreicht 50% einer Gruppe von Mäusen tötet. Dabei ist z.B. 1 U BOTOX® das Äquivalent zu 3-5 U Dysport® bei Standardverdünnung [Brin MF, 1997, 38, Jankovic J, 2004, 106]. Das Wissen über

die unterschiedliche Wirksamkeit und Dosierung ist äußerst wichtig, um Unterdosierungen mit ausbleibendem Therapieeffekt bzw. Überdosierungen mit gefährlichen Nebenwirkungen oder der Gefahr der Antikörperentstehung zu vermeiden. [Aoki KR, et al., 2001, 9, Brin MF, et al., 1999, 40].

Shaari et al. haben in Tierversuchen herausgefunden, daß der Effekt der Injektion von der Injektionsstelle, der Dosis und dem Volumen abhängig ist. Injektionen in die Zone der motorischen Endplatten führten zu den besten Ergebnissen. Die Aufteilung der Dosis auf mehrere Injektionsstellen hat dabei den Vorteil, daß BoNT gleichmäßiger an den Nervenendigungen verteilt und das Auftreten von Nebenwirkungen reduziert wird. Weiterhin konnten sie zeigen, daß einerseits bei konstantem Volumen durch eine Erhöhung der Dosis um das 25-fache und andererseits bei konstanter Dosis durch eine Erhöhung des Volumens um das 100-fache jeweils eine Verdopplung des gelähmten Areals hervorgerufen wurde [Shaari CM, et al., 1993, 181]. Bei jeder neuen Therapierunde, insbesondere bei Kindern, muß man darauf achten, daß die Gesamtdosis für den einzelnen Patienten nicht überschritten wird. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht, der Muskelgröße und der Gesamtzahl der zu injizierenden Muskeln [Graham HK, et al., 2000, 87]. Laut Heinen et al. gelten Empfehlungen für einen sicheren Bereich bzw. eine maximale Gesamtdosis pro Therapiesitzung für BOTOX® bei 6-25 U/kg KG bzw. 400-600 U, für Dysport® bei 15-25 U/kg KG bzw. 900 U und für Neurobloc® bei 150-400 U/kg KG bzw. 10000 U, wobei es für Neurobloc® nicht so viel Evidenz in der Literatur gibt, wie für die anderen beiden Präparate [Heinen F, et al., 2006, 97].

Die von BoNT ausgelöste reversible fokale Chemodenervierung führt zu einer dosisabhängigen Reduktion von Muskelspastizität und -stärke. Häufig kommt es durch eine ungünstig ausgewählte Injektionsstelle und Diffusion zur Schwächung angrenzender Muskeln, welche durch eine exaktere Lokalisierung der Injektionsstelle verhindert werden kann. Mehrere Möglichkeiten stehen zu diesem Zweck zu Verfügung, wie die Palpation oder die Lokalisierung mittels Elektromyographie, Elektrostimulation oder Sonographie. Da die Technik der Palpation bei der Muskelauffindung häufig nicht ausreichend ist, sollte man sich daher nur auf große und oberflächliche Muskeln beschränken, da die Trefferwahrscheinlichkeit ansonsten stark abnimmt [Barbano RL, 2001, 13, Brin MF, 1997, 39, Chin TY, et al., 2005, 49, Molloy FM, et al., 2002, 137]. Bei tiefer gelegenen Muskeln sichert die Elektromyographie oder Elektrostimulation die

genaue intramuskuläre Injektion. Durch exakte Platzierung von BoNT in die Nähe der motorischen Endplatte können die Dosis und damit die Behandlungskosten gesenkt werden. Beide Methoden haben allerdings den Nachteil, daß die Durchführung zeitaufwändig ist und es vor allem bei der Elektromyographie der Kooperation seitens des Patienten bedarf. Beide Untersuchungstechniken sind dazu meist unangenehm, da sie mit Schmerzen verbunden sind. Vor allem bei der Behandlung von Kindern sind das Gründe, die gegen die Anwendung dieser Methoden sprechen [Barbano RL, 2001, 13, Berweck S, et al., 2005, 23, Berweck S, et al., 2004, 24, Chin TY, et al., 2005, 49, O'Brien CF, 1997, 146].

Die sonographisch gesteuerte Injektion hat sich gegenüber den anderen Methoden in der Behandlung mit BoNT, vor allem bei Kindern mit Zerebralparesen, als überlegene Alternative erwiesen. Sie ist nichtinvasiv, schmerzlos, leicht erlernbar, zeitsparend und in den meisten Krankenhäusern schnell am Krankenbett verfügbar. Weitere Vorteile der Sonographie sind die visuelle Darstellung der Injektion im Muskel und die Kontrolle über die Eindringtiefe der Injektionsnadel in den Muskel, vor allem bei kleinen Kindern oder atrophierter Muskulatur [Berweck S, et al., 2002, 19, Berweck S, et al., 2004, 22, Berweck S, et al., 2004, 24].

1.3 Spastische Bewegungsstörungen im Kindesalter - Zerebralparese

1.3.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Als Folge einer vor Abschluß der Hirnentwicklung auftretenden frühkindlichen Hirnschädigung ist die Zerebralparese die häufigste Ursache von Bewegungsstörungen im Kindesalter [Bass N, 1999, 16, Delgado MR, et al., 2003, 64]. Sie entsteht im Uterus, während der Geburt oder in den ersten beiden Lebensjahren und ist nicht progredient. Die Zerebralparese ist gekennzeichnet durch eine Störung von motorischen Bewegungsabläufen und Funktionen sowie der körperlichen Haltung, welche neurologisch als Spastik (70-80%), Dyskinesie (10-20%) oder Ataxie (5-10%) definiert sind, und stellt daher einen Überbegriff für eine Gruppe von heterogenen Krankheitsbildern dar. Häufig sind z.B. geistige Behinderung, Lernbehinderung, Sehstörungen oder Epilepsie zusätzlich mit der Zerebralparese assoziiert [Bax M, et al., 2005, 17, Cans C, 2000, 45, Krigger KW, 2006, 123]. Langsam verlaufende neurodegenerative und metabolische

Erkrankungen können sich in ihrem Anfangsstadium durch Bewegungsstörungen äußern und sind daher initial nicht immer eindeutig von Zerebralpareesen abzugrenzen, unterscheiden sich von ihnen jedoch durch ihren progredienten Verlauf, den Verlust von bereits erlernten Fähigkeiten und Verlangsamung in der Entwicklung [Bass N, 1999, 16].

Die Prävalenz der Zerebralpareesen liegt international bei etwa 2,0-2,5 pro 1000 Lebendgeburten. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Zerebralpareese erhöht sich mit sinkendem Geburtsgewicht. So liegt sie bei 1,0 pro 1000 Lebendgeburten bei einem Geburtsgewicht von > 2500g; bei 10-15 pro 1000 Lebendgeburten bei einem Geburtsgewicht von 1500-2499g und bei 50-65 pro 1000 Lebendgeburten bei einem Geburtsgewicht von < 1500 g [Krägeloh-Mann I, 2001, 122]. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer Zerebralpareese stellen Mehrlingsschwangerschaften und Frühgeburtlichkeit dar [Pharoah PO, 2001, 160]. Allerdings sind mehr als die Hälfte der von Zerebralpareesen betroffenen Patienten reifgeborene Kinder, die individuell jedoch ein geringes Risiko haben [Nelson KB, et al., 1999, 144].

Zerebralpareesen entstehen prä-, peri- oder postnatal und haben daher vielfältige Ätiologien [Ashwal S, et al., 2004, 10]. Bei postnatalen Zerebralpareesen ist ein in den ersten beiden Lebensjahren erworbener Hirnschaden ursächlich. Sie werden meist durch bakterielle Meningitiden, virale Enzephalitiden, Hirntraumata nach Sturz oder Mißbrauch oder durch Hirntumoren verursacht, machen aber nur einen kleinen Teil des Patientenguts aus [Kriger KW, 2006, 123]. Ein etwas größerer Anteil tritt nach Geburtskomplikationen wie einer peripartalen Asphyxie auf [Nelson KB, 2002, 143]. Beim überwiegenden Teil der Patienten findet man einen pränatalen Ursprung während der intrauterinen Entwicklung. Mutationen in Genen, welche die Hirnentwicklung steuern, aber auch Infektionen oder Traumata führen überwiegend während der Embryonal- und frühen Fetalzeit bis zur 24. Schwangerschaftswoche zu zerebralen Fehlbildungen. Intrakranielle Hämorrhagien oder Insulte durch Gefäßmalformationen, Gerinnungsstörungen oder mütterlicher arterieller Hypertonus sind weitere Ursachen für kongenitale Zerebralpareesen [Hagberg B, et al., 2001, 91, Nelson KB, 2002, 143]. Vor allem bei Frühgeborenen ist die vorherrschende Art der Hirnschädigung die periventrikuläre Leukomalazie. Sie bezeichnet eine Schädigung der periventrikulären weißen Substanz, die zwischen der 24. und der 34. Schwangerschaftswoche besonders vulnerabel ist. Zum Ende des 3. Trimenons treten dann überwiegend kortikale und

subkortikale Läsionen auf. Schädigende Faktoren sind hier z.B. mütterliche oder fetale Infektionen mit *Toxoplasma gondii*, Röteln-, CMV- oder Herpes-Simplex-Viren, den Erregern der sogenannten *TORCH*-Infektionen [Hagberg B, et al., 2001, 91, Koman LA, et al., 2004, 121, Nelson KB, 2002, 143]. Die bei diesen Infektionen produzierten proinflammatorischen Zytokine können zum einen eine Frühgeburt auslösen, zum anderen die weiße Substanz des unreifen Gehirns direkt schädigen. Außerdem rufen sie eine fetale Vaskulitis hervor und können über Endothelschäden zu Hirnblutungen führen [Dammann O, et al., 1997, 60, 2000, 61]. Die über einen längeren Zeitraum unterbrochene oder verringerte Sauerstoffzufuhr, als Folge einer vorzeitigen Plazentalösung, einer Uterusruptur, starker mütterlicher arterieller Hypotonie oder bei Nabelschnurproblemen, resultiert in einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie. Hypoxisch-ischämische Ereignisse rufen eine Entzündungsreaktion hervor und führen ebenfalls über Zytokinfreisetzung zu bleibenden Hirnschäden [Dammann O, et al., 2000, 61, NINDS, 2007, 145, O'Shea TM, 2002, 149, Russman BS, et al., 2004, 170].

Bildgebende Verfahren wie die Ultraschalluntersuchung, oder die Magnetresonanztomographie sind bei der Diagnostik dieser Fehlbildungen von Bedeutung. Mit Hilfe von Ultraschall können neonatal und in den ersten Lebensmonaten Läsionsmuster wie die periventrikuläre Leukomalazie, die multizystische Enzephalopathie, hämorrhagische Infarzierungen und Blutungen dargestellt werden. Die Magnetresonanztomographie zeigt auch weniger ausgedehnte Läsionen und kommt bei fortgeschrittener Myelinisierung meist nach dem ersten Lebensjahr zum Einsatz [Krägeloh-Mann I, 2001, 122, O'Shea TM, 2002, 149].

1.3.2 Pathophysiologie, Klinik und Komplikationen

Spastische Bewegungsstörungen umfassen mit mehr als zwei Dritteln den größten Teil der Bewegungsstörungen bei Kindern mit Zerebralpareesen [Delgado MR, et al., 2003, 64]. Spastizität resultiert aus der Läsion des ersten Motoneurons, welches neben der Pyramidenbahn auch aus anderen begleitenden parapiramidalen Bahnen, den sogenannten kortikoretikulären Fasern, besteht [Lance JW, 1980, 125]. Diese Bahnen beinhalten supraspinale inhibitorische und exzitatorische Fasern, die vom Kortex, den Basalganglien, dem Thalamus, dem

Kleinhirn oder dem Hirnstamm zum Rückenmark herabsteigen und die dortigen Reflexe koordinieren. Eine Läsion dieser Bahnen äußert sich anfangs durch Reflexunterdrückung in einer schlaffen Lähmung. Im weiteren Verlauf entwickelt sich, vermutlich durch Umbauvorgänge auf neuronaler Ebene und Verlust der supraspinalen Inhibition, eine erhöhte Erregbarkeit von Alpha-Motoneuronen mit spastischer Lähmung und Hyperreflexie. Je nachdem, wo sich die Läsion befindet, kann es zu einer großen Variabilität an klinischen Mustern kommen [Ivanhoe CB, et al., 2004, 105, Mayer NH, 1997, 132, Sheean G, 2002, 182]. Spastizität bezeichnet eine motorische Störung bei Patienten mit Schädigung des ersten Motoneurons, bei der sich der Muskeltonus geschwindigkeitsabhängig bei passiver Muskeldehnung erhöht und es zu gesteigerten Sehnenreflexen und meistens auch zu Muskelklonus kommt [Lance JW, 1980, 125, Young RR, 1994, 204]. Es handelt sich hierbei um einen tonischen Dehnungsreflex, der durch Ia-Afferenzen der Muskelspindeln vermittelt wird. Eine passive Dehnung führt somit über das Rückenmark über einen monosynaptischen Reflex zu einer Muskelkontraktion, da supraspinale Fasern nicht mehr inhibierend eingreifen. Es zeigt sich außerdem eine Dynamik im Sinne einer Beendigung der Kontraktion, wenn man den Dehnungsvorgang unterbricht aber den Muskel weiterhin in gedehnter Position hält. Das Ausmaß der Erregbarkeit des tonischen Dehnungsreflexes ist von der Länge des Muskels abhängig, bei der die Dehnung stattfindet [Sheean G, 2002, 182]. Bestimmte Muskelgruppen wie Flexoren und Adduktoren sind stärker von Spastizität betroffen als ihre Antagonisten [Delgado MR, et al., 2003, 64]. Spastizität führt zu Einschränkungen in der Funktion von Muskeln und reduziert das longitudinale Muskelwachstum [Graham HK, 2000, 85]. Die Schädigung des ersten Motorneurons führt zu positiven und negativen Symptomen, die gemeinsam in ihrem klinischen Erscheinungsbild als spastische Lähmung bezeichnet werden. Zu den positiven Symptomen zählen neben der Spastizität auch andere Zeichen muskulärer Hyperaktivität wie z.B. Flexorenspasmen, Primitivreflexe, spastische Dystonie, Kontrakturen und gesteigerte Sehnenreflexe. Die negativen Symptome äußern sich durch Schwäche, Paresen, schnelle muskuläre Ermüdbarkeit und Verlust der Feinmotorik [Sheean G, 2002, 182, Young RR, 1994, 204].

Die anderen beiden Gruppen der Zerebralparesen sind ebenfalls durch typische Symptome charakterisiert. Die athetoide oder dyskinetische Zerebralparese äußert sich in langsamen, windenden Bewegungen der

Extremitäten, und die ataktische Zerebralparese zeigt eine Beeinträchtigung der Koordination und des Gleichgewichts [Kriger KW, 2006, 123].

Spastische Zerebralparese

charakterisiert durch mindestens zwei Kriterien:

- abnormale Haltungs- und Bewegungsmuster
- erhöhter Tonus (nicht notwendigerweise konstant)
- pathologische Reflexe (Hyperreflexie und/oder Pyramidenbahnzeichen)

unterteilt in:

bilaterale spastische Zerebralparese

Extremitäten auf beiden Körperseiten sind betroffen

unilaterale spastische Zerebralparese

Extremitäten einer Körperseite sind betroffen

Dyskinetische Zerebralparese

dominiert von beiden Kriterien:

- abnormale Haltungs- und Bewegungsmuster
- unwillkürliche, unkontrollierte, wiederholte und gelegentlich stereotype Bewegungen

unterteilt in:

dystonische Zerebralparese

Hypokinesie und muskuläre Hypertonie

choreo-athetische Zerebralparese

Hyperkinesie und muskuläre Hypotonie

Ataktische Zerebralparese

charakterisiert durch folgende Kriterien:

- abnormale Haltung- und Bewegungsmuster
- Verlust geregelter Muskelkontrolle, so daß Bewegungen mit abnormaler Kraft, Rhythmus und Genauigkeit ausgeführt werden

Tab. 1: Klassifikation der Zerebralparese nach *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe* [Cans C, 2000, 45]

Tabelle 1 zeigt die Klassifikation der *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe* (SCPE), welche aus der Notwendigkeit einer einheitlichen Einteilung für Zerebralparesen heraus entstanden ist. In ihr sind die drei Hauptgruppen der Zerebralparese und ihre Kriterien dargestellt. Die Einteilung erfolgt je nach vorherrschenden klinischen Symptomen. Die spastischen Zerebralparese wird zudem je nach anatomischem Verteilungsmuster z.B. in Hemi- (Beeinträchtigung

der ipsilateralen oberen und unteren Extremität), Di- (stärkere Beeinträchtigung der unteren als der oberen Extremität) oder Quadriplegie (Beeinträchtigung aller vier Extremitäten) und nach der betroffenen Seite in uni- und bilateral unterteilt [Cans C, 2000, 45, Koman LA, et al., 2003, 120].

Klinisch fallen Kinder mit spastischen Zerebralpareesen meist in den ersten Lebensmonaten auf, da sie die typischen Meilensteine der Entwicklung zeitlich verzögert oder gar nicht erreichen. Ein anfangs hypotones Kind kann z.B. hyperton werden, außerdem können Primitivreflexe persistieren und pathologische Reflexe entstehen [Bass N, 1999, 16, Russman BS, et al., 1997, 171]. Es handelt sich bei der Zerebralparese zwar definitionsgemäß um einen nicht progredienten Defekt im Gehirn, dennoch sind die mit ihr verbundenen muskuloskeletalen pathologischen Veränderungen fortschreitend [Graham HK, 2001, 86]. Im späteren Verlauf können die Art der Symptome und ihr Schweregrad individuell unterschiedlich ausgeprägt sein. Durch den Verlust der selektiven Muskelkontrolle zeigt sich die Spastizität an der oberen Extremität z.B. durch Innenrotation und Adduktion des Ober- und Pronation des Unterarmes, sowie Ellenbogen- und Handgelenksflexion. An der unteren Extremität äußert sie sich in Hüftflexion und -adduktion, Knieflexion, Valgusstellung des Hinterfußes und Spitzfußstellung. Je nach muskulärer Beeinträchtigung resultieren daraus charakteristische Gangmuster, wie z.B. der Zehenspitzenengang (*pes equinus*), der Kauergang (*crouched gait*) und der Scherengang (*scissored gait*) [Koman LA, et al., 2004, 121].

Bei der körperlichen Untersuchung muß man beachten, dass Faktoren wie Emotionen, Schmerz, Position und Wachheitsgrad des Patienten Einfluss auf die Spastizität haben [Delgado MR, et al., 2003, 64]. Die Reaktion der Extremitätenmuskulatur auf Veränderung der Dehnungsgeschwindigkeit bei der Untersuchung gibt Hinweise auf Spastizität und auf mögliche Kontrakturen. Eine schnelle passive Dehnung löst einen spastischen Widerstand aus, den sogenannten *catch*, oft gefolgt von einem anhaltenden Klonus. Bei einer langsamen passiven Dehnung hingegen kommt es zu keiner dynamischen Muskelantwort. Das Bewegungsausmaß wird hier vom Weichteilgewebe und bindegewebigen Elementen des Muskels und der Umgebung bestimmt [Delgado MR, et al., 2003, 64, Perry J, 1993, 159]. Die Tonuserhöhung ist bei passiver Dehnung abhängig von der Muskellänge und deshalb um so größer, je kürzer der Muskel ist. Hieraus folgt ein weiteres klinisches Zeichen bei Spastizität, das sogenannte Taschenmesserphänomen. Es bezeichnet eine während einer passiven Dehnung auftretende und

im Verlauf der Längenzunahme des Muskels durch die Dehnung nachlassende Tonuserhöhung der Extremität [Ivanhoe CB, et al., 2004, 105].

Als Folge von Umbauvorgängen am muskuloskeletalen System während der Entwicklung und des Wachstums unterliegt eine an sich statische, nicht-progrediente Läsion des ZNS in ihrer klinischen Ausprägung dynamischen Veränderungen [Sanger TD, et al., 2003, 172]. Beispielsweise ist bei gesunden Kindern ein gleichmäßiges Knochen- und Muskelwachstum durch den regelmäßigen Gebrauch ihrer Muskeln im täglichen Leben gewährleistet. Kindern mit Zerebralpareesen hingegen fehlt die Fähigkeit ihre spastischen Muskeln zu dehnen [Russman BS, et al., 1997, 171]. Die Folge daraus ist, daß auf der einen Seite Spastizität über lang andauernde unwillkürliche Muskelkontraktionen, und auf der anderen Seite Schwäche über Ruhigstellung zu einer Verkürzung des Muskels führen. Schließlich kann es bei dieser über einen längeren Zeitraum bestehenden Muskelverkürzung über biomechanische Veränderungen zu Muskelsteifheit, erhöhtem Muskeltonus und schlimmstenfalls zu Kontrakturen kommen. Diese führen allesamt zu Einschränkungen in der Bewegung und Funktion. Wenn erstmals bindegewebige Veränderungen auftreten, sind Therapiemaßnahmen mit Medikamenten gegen Spastizität wie Baclofen oder die Chemodenervierung mittels BoNT nicht mehr sehr aussichtsreich [Sheean G, 2002, 182]. Weitere muskuloskeletale Komplikationen, die mit der spastischen Zerebralparese assoziiert sind, sind Subluxationen oder komplette Dislokationen des Hüftgelenks, mit damit verbundenen Schmerzen und Problemen bei der Hygiene, aufgrund eines übermäßigen Hüftadduktorenspasmus, sowie Fehlstellungen der Wirbelsäule, wie z.B. Skoliose und Kyphose [Koman LA, et al., 2004, 121, Woo R, 2001, 201].

1.3.3 Therapiemöglichkeiten

Während die zugrundeliegende Läsion bei spastischen Zerebralpareesen unverändert bleibt, können bei diesen Patienten aufgrund des sich weiter entwickelnden Körpers und reifenden Gehirns im Laufe der Zeit fortschreitende motorische Probleme und sekundäre Pathologien des Bewegungsapparates auftreten. Daher ist ein bei jeder Therapieevaluation neu festgelegter und auf die speziellen Bedürfnisse und Beeinträchtigungen des einzelnen Patienten

zugeschnittener Behandlungsplan äußerst wichtig. Dieser Behandlungsplan basiert auf einer Normalisierung bzw. Reduktion des erhöhten Muskeltonus, dem Erlernen von normalen und dem Hemmen von abnormalen Bewegungsmustern. Ziel ist es, die Funktion der betroffenen Extremitäten zu maximieren, Kontrakturen zu vermeiden und operative Interventionen auf einen Zeitpunkt zu verschieben, wenn das Gangbild bereits ausgereift ist [Russman BS, et al., 1997, 171]. Die neurologischen und motorischen Einschränkungen bei Kindern mit Zerebralpareesen sind individuell sehr unterschiedlich. Aus diesem Grund ist für einen effektiven Behandlungsverlauf die aufeinander abgestimmte Zusammenarbeit eines multidisziplinären Behandlungsteams, bestehend aus Neuropädiatern, Physio-, Ergotherapeuten, Orthopäden, Orthopädietechniker, aber auch des Patienten und seiner Eltern entscheidend [Heinen F, et al., 2006, 97, Tilton AH, et al., 2001, 194].

Die therapeutischen Maßnahmen, pharmakologische und nicht pharmakologische, werden meistens in Kombination angewendet, um einen synergistischen Therapieeffekt zu erzielen [Albany K, 1997, 2]. An erster Stelle der nicht pharmakologischen Maßnahmen steht die Physiotherapie. Ihr Ziel ist die Schwächung oder Hemmung spastischer Agonisten, die Kräftigung wenig benutzter Muskeln und damit die Vermeidung von Muskelatrophien, die Förderung vielfältiger Spontanbewegungen, sowie einer normalen motorischen Entwicklung und die Vermeidung von Schmerzen und Kontrakturen [Koman LA, et al., 2004, 121]. Das Therapieergebnis kann außerdem durch Kombination mit Schienen, Orthesen und anderen Hilfsmitteln beeinflusst werden. Speziell bei Kindern mit Zerebralpareesen, aber auch bei anderen motorischen und sensorischen Entwicklungsstörungen, werden die „physiotherapeutischen Methoden auf neurophysiologischer Basis“ nach Bobath und Vojta eingesetzt. Die Methode nach Bobath bewirkt eine Regulation des Muskeltonus und die Bahnung von Stell- sowie Gleichgewichtsreaktionen, indem bestimmte Schlüsselpunkte gereizt und pathologische Bewegungsmuster gehemmt werden. Das Ziel ist es, dem Kind über wiederholte manuelle Vermittlung normaler Haltungen und Bewegungen einen möglichst normalen Haltetonus anzutrainieren. Die Methode nach Vojta hingegen löst in bestimmten Ausgangsstellungen, meistens über propriozeptive Empfindungen, immer die gleiche motorische Antwort aus. Diese Stimulationsmethoden verbessern die allgemeine Kraft und Koordination sowie vegetative Funktionen und regulieren den Muskeltonus. Allerdings müssen heute die

konzeptuellen Grundlagen kritisch betrachtet werden. Moderne funktionelle Therapie orientiert sich an neurobiologischen Grundlagen, evidenzbasierten Verfahren und ist patienten- nicht konzeptorientiert [Bower E, 1999, 32, Strassburg HM, 2001, 190].

Auch die Ergo- und Logotherapie sind wichtige therapeutische Maßnahmen. Die Ergotherapie verbessert die Haltung und unterstützt die funktionelle Integration der oberen und unteren Extremität bei Aktivitäten des täglichen Lebens und erleichtert die Schienenanpassung. Die Logopädie fördert die Verbesserung der Mund-, Sprech-, Kau- und Schluckfunktion [Strassburg HM, 2001, 190]. Physio- und Ergotherapie werden oft mit oralen Medikamenten oder Botulinumtoxin kombiniert, um zur Erhaltung der Muskel- und Weichgewebelänge beizutragen, die Körpersymmetrie zu verbessern und die funktionelle Aktivität zu erleichtern [Albany K, 1997, 2].

Weitere nicht pharmakologische Therapiemaßnahmen sind die Orthesen- und Gipsschienenversorgung. Die Stabilisierung instabiler Gelenke, das Halten in einer funktionell besseren Position und die Erleichterung von günstigeren Bewegungsabläufen sind Indikationen für Orthesen. Ihr Ziel ist es die Entstehung von Kontrakturen zu verzögern, das Bewegungsausmaß zu bewahren und die Funktion und Koordination der Extremitäten zu normalisieren und dadurch die Voraussetzungen für einen energieeffizienteren und sichereren Gang zu schaffen und sekundäre Skelettfehlbildungen zu verhindern [Koman LA, et al., 2004, 121, Romkes J, et al., 2002, 164, Woo R, 2001, 201]. Orthesen werden aus unterschiedlichen Materialien gefertigt und beinhalten Scharniere, Federn und eine variable Steifheit, um den individuellen Bedürfnissen der Patienten gerecht zu werden. Die Knöchel-Fuß-Orthese ist beispielsweise eine beim spastischen Spitzfuß oft verwendete Orthese, um die Fußposition und das Gangbild zu verbessern [Buckon CE, et al., 2001, 42]. Romkes et al. konnten in einer Studie die Verbesserung des Fersen-Zehen-Gangs mit Hilfe einer bestimmten Knöchel-Fuß-Orthese, der sogenannten *hinged-ankle-foot-orthesis*, welche eine exzessive Plantarflexion verhindert, zeigen [Romkes J, et al., 2002, 164].

Falls durch Medikamente oder Physiotherapie keine ausreichende Tonusreduktion gelingt, kann der Muskeltonus auch durch eine Dehnung mittels redressierender Gipsverbände oder Orthesen modifiziert und das Muskelwachstum angeregt und somit Kontrakturen verhindert werden [Russman BS, et al., 1997, 171]. Die Kombination von Hilfsmitteln mit einer Botulinumtoxininjektion

bewirkt durch die Reduktion der Spastik eine Erleichterung beim Anpassen und Tragen von Orthesen und Gipsschienen und folglich eine größere Toleranz bei der Benutzung dieser Hilfsmittel [Russman BS, et al., 1997, 171]. Indikation für die serielle Redressionsgipsbehandlung ist die nicht-operative Verlängerung von Muskeln und Sehnen, um das Muskelwachstum anzuregen [Woo R, 2001, 201]. Es ist ein schnell durchführbares und verlässliches Verfahren, um bei jüngeren Kindern mit dynamischem oder mild ausgeprägtem fixiertem Spitzfuß operative Eingriffe auf einen späteren Zeitpunkt verschieben zu können [Cottalorda J, et al., 2000, 56]. Schienen werden dazu genutzt, um eine bestimmte Muskellänge zu bewahren [Koman LA, et al., 2004, 121]. Häufig werden Nachtschienen verwendet, um eine adäquate Körperhaltung im Schlaf hervorzurufen. Für eine bessere Akzeptanz dürfen diese aber nicht die nächtlichen Bewegungen des Kindes stören [Russman BS, et al., 1997, 171].

Bei den pharmakologischen Therapiemaßnahmen existieren verschiedene oral, intrathekal oder intramuskulär applizierte Medikamente, um Spastizität zu therapieren [Koman LA, et al., 2004, 121]. Die intramuskuläre Therapie mit BoNT nimmt seit seiner Einführung in die Neuropädiatrie Anfang der Neunziger Jahre mittlerweile einen festen Standpunkt in der Behandlung von spastischen Zerebralpareesen ein. Injektionen mit BoNT werden überwiegend mit den oben genannten nicht pharmakologischen Therapiemaßnahmen kombiniert, um einen maximalen Nutzen aus der Therapie zu erzielen. Die Behandlung von spastischen Bewegungsstörungen bei Kindern mit BoNT wird im Kapitel 1.4 ausführlicher besprochen.

Orale antispastische Medikamente verringern die Übererregbarkeit der spinalen Reflexe entweder durch Reduktion erregender oder Verstärkung hemmender Neurotransmitter. Sie sind vor allem bei diffus verteilter, muskulärer Hyperaktivität effektiv und sollten früh eingesetzt werden, um muskuloskeletale Deformitäten und Kontrakturen zu vermeiden, haben aber keine funktionsverbessernde Wirkung. Gebräuchliche Medikamente zu deren Indikationen eigentlich die Spastizität bei Kindern nicht gehört, sind Diazepam, Baclofen, Tizanidine und Dantrolen [Abbruzzese G, 2002, 1, Koman LA, et al., 2004, 121, Young RR, 1994, 204]. Nachteile dieser Präparate sind die Notwendigkeit regelmäßiger Serumkontrollen und dosislimitierende Nebenwirkungen, wie Lethargie, Reizbarkeit und eingeschränkte kognitive Fähigkeiten, [Brin MF, 1997, 39, Russman BS, et al., 1997, 171].

Die intrathekale Anwendung von Baclofen per implantierter Pumpe zur generalisierten Tonusreduktion ist vor allem bei Patienten indiziert, die durch eine viele Muskeln betreffende Spastizität beeinträchtigt sind, wie es z.B. bei der Tetraparese der Fall ist, und bei denen orale antispastische Medikamente keine Wirkung zeigen. Bei diesen Patienten wirkt Baclofen Folgesymptomen der Muskeltonuserhöhung wie Skelettdeformitäten und Schmerzen entgegen. Dieses Verfahren hat den Vorteil, daß eine niedrigere Dosis als bei oraler Anwendung verabreicht werden kann, da Baclofen direkt in den Liquor gelangt. Nachteilig wirken sich aber die von der implantierten Pumpe ausgehende Infektionsgefahr und die hohen Kosten aus [Abbruzzese G, 2002, 1, Russman BS, et al., 1997, 171]. Bei dieser Therapie einer diffusen Muskelhypertonie ist es manchmal erforderlich, zusätzlich eine fokale Botulinumtoxintherapie zur gezielten Muskeltonusreduktion anzuwenden [Gormley ME, Jr., et al., 2001, 82].

Intramuskuläre Injektionen mit Alkohol und Phenol werden wie Botulinumtoxininjektionen zur Chemodenervierung genutzt, um dadurch Muskeln zu schwächen. Der Effekt beginnt früher und dauert länger an als der Effekt von BoNT, ist aber nicht vollständig reversibel. Die Nachteile sind Schäden sowohl an sensorischen als auch an motorischen Nerven, Schmerzen an den Injektionsstellen, lokale Destruktion des Gewebes und das Hinterlassen fibrosierender Narben [Gracies JM, et al., 1997, 84, Young RR, 1994, 204].

Schließlich besteht noch die Möglichkeit der operativen Intervention entweder neurochirurgisch am Nervensystem, um die Ursachen der Spastizität zu beeinflussen, oder orthopädisch-chirurgisch am Zielorgan, um aufgetretene Sekundärschäden zu korrigieren. Die selektive dorsale Rhizotomie stellt z.B. eine Operation am Nervensystem dar. Sie ist eine Methode, bei der, nach Stimulation am Rückenmark, selektiv Hinterwurzeln durchtrennt werden. Dadurch wird die afferente Erregung von den Muskelspindeln entfernt und eine dauerhafte Tonusreduktion im Muskel erzeugt. Da es sich um ein irreversibles Verfahren handelt und zudem das ideale Alter für die Durchführung nicht eindeutig festgelegt ist, sollte man bei der Indikationsstellung vorsichtig sein [Chambers HG, 1997, 47, Koman LA, et al., 2004, 121, McLaughlin J, et al., 2002, 133]. Zu den am muskuloskeletalen System durchgeführten orthopädischen Operationen gehören z.B. Muskel- oder Sehnenverlängerungen, Sehnenübertragungen, Rotationsosteotomien und Gelenkstabilisierungen. Diese Verfahren sollen Gelenke stabilisieren, Skelettdeformitäten verhindern, ein biomechanisches Kräftegleich-

gewicht erhalten oder wiederherstellen, Subluxationen und Dislokationen beheben und Schmerzen reduzieren, sind aber mit dem Nachteil der längeren postoperativen Immobilisation verbunden [Koman LA, et al., 2004, 121]. In den ersten vier Lebensjahren erfahren Muskeln einen großen Wachstumsschub. Führt man in dieser Zeit operative Muskelverlängerungen durch, werden häufig Rezidivoperationen nötig [Borton DC, et al., 2001, 31]. Kinder unter vier Jahren entwickeln selten fixierte Deformitäten. Das optimale Vorgehen erfolgt daher erstmals mittels einer konservativen Behandlung mit Physio- und Ergotherapie, gegebenenfalls mit der Anpassung von Orthesen und einer Therapie mit BoNT oder Redressionsgipsen, um das Alter, in dem eine Operation unausweichlich wird, hinauszuzögern. Der beste Zeitpunkt für einen operativen Eingriff beginnt im Alter zwischen vier und sieben Jahren, da das Risiko von Rezidivoperationen dann geringer ist, die Kinder das Vorgehen besser verstehen und somit die Compliance steigt [Borton DC, et al., 2001, 31, Graham HK, et al., 2000, 87, Woo R, 2001, 201]. Weiterhin haben Kinder, die in ihren ersten Lebensjahren eine konservative Behandlung ihrer Spastizität, z.B. mit BoNT, erfahren haben die Möglichkeit, in diesem Zeitraum der größten Dynamik der motorischen Entwicklung [Rosenbaum PL, et al., 2002, 166] neue Bewegungsabläufe zu verinnerlichen und funktionell umzusetzen, um so den Krankheitsverlauf und wahrscheinlich auch den Operationserfolg positiv beeinflussen zu können [Eames NW, et al., 1999, 67, Graham HK, et al., 2000, 87, Heinen F, et al., 1997, 96].

Hilfsmittel wie z.B. Rollstuhl, Rollator, Therapedreirad, Rollbrett, Stehständer und Kommunikationshilfen erleichtern oder beseitigen Einschränkungen von Patienten mit motorischen Entwicklungsstörungen und helfen ihnen, ihren Aktivitätsbereich zu erweitern. Die in diesem Kapitel erwähnten Therapieverfahren, wie z.B. die Physiotherapie oder intramuskuläre Injektionen mit BoNT, unterstützen und ermöglichen oft erst den Gebrauch bestimmter Hilfsmittel [Strassburg HM, 2001, 190].

1.4 Botulinumtoxin bei spastischen Bewegungsstörungen

Über die Anwendung von BoNT zur Reduktion von Spastizität bei Kindern mit Zerebralpareesen wurde erstmals im Jahr 1993 in der Literatur berichtet [Koman LA, et al., 1993, 117, Wall SA, et al., 1993, 197]. Seitdem hat sich diese

konservative Therapieoption immer mehr zu einem festen Bestandteil eines multidisziplinären Therapiekonzeptes bei spastischen Bewegungsstörungen in der Pädiatrie entwickelt. Bei der Behandlung spastischer Zerebralpareesen im Kindesalter wird BoNT/A (BOTOX® und Dysport®) verwendet [Berweck S, et al., 2005, 23, Carr LJ, et al., 1998, 46, Tilton AH, 2004, 193]. Im Gegensatz zu BoNT/A gibt es für den Gebrauch des BoNT/B (Neurobloc®), des zweiten kommerziell erhältlichen Serotypen des BoNT, bei der Behandlung von spastischen Bewegungsstörungen bisher kaum klinische Evidenz [Schwerin A, et al., 2004, 177, Tilton AH, 2004, 193].

Bei der Injektion von BoNT handelt es sich um ein lokal begrenztes Therapieverfahren zur gezielten fokalen und temporären Schwächung spastischer Muskeln. Die Wirkung tritt nach ein paar Tagen ein und erreicht nach etwa drei Wochen ihren Höhepunkt. Die durch BoNT hervorgerufenen Symptome sind reversibel und halten in der Regel drei bis acht Monate an [Carr LJ, et al., 1998, 46, Russman BS, et al., 1997, 171]. Wenn Spastizität mit der Muskelfunktion und normalen Bewegungsabläufen interferiert, mit der Gefahr der Entstehung fixierter Kontrakturen oder Gelenkluxationen, kann die wiederholte selektive Schwächung einzelner Muskeln oder Muskelgruppen mit BoNT kurzfristig zu einer Verbesserung der körpermotorischen Funktion und Erleichterung der Pflege und der Anwendung zusätzlicher therapeutischer Maßnahmen, wie z.B. Redressionsgips- oder Orthesenbehandlung und intensivierte Physiotherapie, führen [Russman BS, et al., 1997, 171]. Ob BoNT langfristig die Entstehung von Kontrakturen verhindern kann, ist noch fraglich, auch wenn bereits am Tiermodell an hereditären spastischen Mäusen gezeigt werden konnte, daß die Injektion von BoNT ein normales Muskelwachstum fördert und Kontrakturen verhindert [Cosgrove AP, et al., 1994, 55].

Verschiedene Faktoren beeinflussen das Therapieergebnis. Dazu zählen unter anderem die richtige Auswahl der Patienten, die von einer Botulinumtoxintherapie profitieren können, die sorgfältige Auswahl der zu behandelnden Muskeln, die richtige Injektionstechnik, die Festlegung von individuellen und realistischen Therapiezielen, sowie die geeignete Kombination mit anderen Therapiemöglichkeiten [Chin TY, et al., 2005, 49]. Der durch BoNT erzielte funktionelle Nutzen sollte im Anschluß an die Injektion mit Hilfe von anderen Therapiemaßnahmen, wie Physiotherapie oder Orthesen, noch weiter gefestigt werden, um das Therapieergebnis zu optimieren [Graham HK, et al., 2000, 87].

Man muß bei der Indikationsstellung beachten, daß die muskuläre Hyperaktivität nicht immer der einzige Grund für die eingeschränkte Motorik ist, und daß bei überwiegender Muskelschwäche und wenig verbleibender willkürlicher motorischer Kontrolle die Spastizität gelegentlich gebraucht wird, um Tätigkeiten, wie Sitzen, Stehen und sich Bewegen, durchführen zu können [Berweck S, et al., 2004, 22, Chambers HG, 1997, 47]. In solchen Fällen bewirkt man mit einer Chemodenervierung mittels BoNT keinen Funktionsgewinn, sondern oft erst recht eine Funktionsverschlechterung, weil die Muskelschwäche zusätzlich verstärkt wird [Gormley ME, 1996, 81]. Das Hauptkriterium für die Behandlung mit BoNT ist eine muskuläre Hypertonie, die durchgehend oder vorübergehend, d.h. dynamisch, auftritt, ohne daß signifikante Kontrakturen bestehen [Carr LJ, et al., 1998, 46]. Da sich muskuläre Hypertonie und Kontrakturen klinisch in einer funktionellen Verkürzung des Muskels äußern können, hat die klinische Untersuchung vor Beginn einer Therapie mit BoNT eine hohe Relevanz, um zwischen den dynamischen und kontrakten Komponenten der Muskelverkürzung unterscheiden zu können. Auf kontrakte, d.h. fibrotisch umgebaute, Muskeln hat BoNT im Gegensatz zu dynamisch verkürzten Muskeln keine funktionelle Wirkung. Die dynamische Muskelverkürzung zeigt sich vor allem beim Gehen oder bei anderen Bewegungen und ist in Ruhe größtenteils nicht vorhanden. Hingegen sind Muskelverkürzungen auf Grund von Kontrakturen durchgehend, also auch in Ruhesituationen, nachweisbar [Berweck S, et al., 2005, 23, Eames NW, et al., 1999, 67]. Man vermutet, daß im Laufe des Wachstums verstärkt strukturelle Veränderungen am Muskel auftreten und dadurch die Wirksamkeit einer Botulinumtoxinbehandlung sinkt [Linder M, et al., 2001, 127]. Kinder unter vier Jahren, die noch keine fixierten Kontrakturen entwickelt haben, sprechen am besten auf eine Botulinumtoxintherapie an [Russman BS, et al., 1997, 171]. Dies liegt vor allem daran, dass die dynamischste motorische Entwicklung in den ersten sechs Lebensjahren stattfindet [Rosenbaum PL, et al., 2002, 166] und das Gangbild normalerweise im Alter von sechs bis zehn Jahren ausgereift ist [Tilton AH, 2004, 193], so daß man mit frühen Therapiemaßnahmen, wie z.B. der Botulinumtoxininjektion, das Entwicklungspotential der Kinder ausnutzen kann. Das Ziel einer Botulinumtoxintherapie ist einerseits eine Verbesserung des Gangbildes, andererseits das Verhindern der Entstehung muskuloskeletaler Deformitäten, wie Hüftdislokationen oder Gelenkkontrakturen. Außerdem soll die Notwendigkeit orthopädischer Operationen reduziert bzw. auf ein geeigneteres

Alter, jenseits des sechsten Lebensjahres, verschoben werden [Berweck S, et al., 2005, 23, Boyd R, et al., 1997, 34, Graham HK, et al., 2000, 87, Houltram J, et al., 2001, 103, Jankovic J, 2004, 106, Kirschner J, et al., 2001, 114].

Der dynamische spastische Spitzfuß (*pes equinus*) ist die häufigste Deformität bei Kindern mit Zerebralparesen und zugleich die häufigste Indikation einer Botulinumtoxintherapie im Kindesalter, [Berweck S, et al., 2004, 22, Boyd RN, et al., 2000, 36]. Die Injektion von BoNT in die Wadenmuskulatur, *M.gastrocnemius* und/ oder *M.soleus*, kann eine Veränderung des Gangbildes vom Zehenspitzen-gang, mit kleiner Auftrittsfläche und damit verbundener Gangunsicherheit und Instabilität, zum normalen flachen und sicheren Auftreten bewirken, und somit eine operative Sehnenverlängerung verzögern oder verhindern [Jankovic J, 2004, 106].

Die zweithäufigste Indikation für Botulinumtoxininjektionen bei Kindern mit spastischer Zerebralparese ist der Adduktorenspasmus, der zu einer Scherenstellung der Beine und damit zu einer Beeinträchtigung des Gangbildes und der Sitzfähigkeit führt, und bei stark betroffenen Kindern die Pflege erschwert und eine progrediente Hüftluxation bewirkt. Bei den von der Spastizität weniger stark betroffenen Patienten möchte man hier durch Injektion der Adduktoren-, *Mm.adductores* und *M.gracilis*, und Kniebeugemuskulatur, *mediale ischiokrurale Muskulatur* bestehend aus *M.semimembranosus* und *M.semitendinosus*, die Grobmotorik und das Gangbild verbessern. Bei schwerer betroffenen Patienten hingegen steht die Schmerzreduktion und Hygieneverbesserung, sowie die hüftprotektive Wirkung der Botulinumtoxintherapie im Vordergrund [Kirschner J, et al., 2001, 114, 2001, 115].

Die Effektivität von Botulinumtoxininjektionen auf die untere Extremität bei Kindern mit spastischen Zerebralparesen konnte in einigen Studien gezeigt werden. In drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien, welche die Wirkung von BoNT auf den spastischen Spitzfuß untersucht haben, konnte beispielsweise in der Botulinumtoxingruppe im Gegensatz zur Placebogruppe eine signifikante Verbesserung der motorischen Funktion und des Gangbildes nachgewiesen werden [Baker R, et al., 2002, 12, Koman LA, et al., 2000, 119, Ubhi T, et al., 2000, 195]. Desweiteren ergab der Vergleich von Botulinumtoxininjektionen und Redressionsgipstherapie beim spastischen Spitzfuß in zwei prospektiven, randomisierten klinischen Studien, über einen kurzen Zeitraum betrachtet, eine ähnliche Effektivität der beiden Therapieansätze. Auf die Dauer zeigte aber die Botulinumtoxintherapie einen länger anhaltenden Effekt und

weniger Nebenwirkungen, sowie eine größere Akzeptanz seitens der Patienten und Eltern, als es bei der Gipstherapie der Fall war [Corry IS, et al., 1998, 52, Flett PJ, et al., 1999, 73]. Zwei weitere randomisierte, doppelblinde Studien, die unterschiedliche Dosierungen bei Botulinumtoxininjektionen miteinander verglichen, kamen zu dem Ergebnis, daß höhere Dosierungen wirkungsvoller sind als niedrigere [Baker R, et al., 2002, 12, Wissel J, et al., 1999, 200]. Nach anfänglichen noch unkontrollierten Studien zur Anwendung von BoNT beim Adduktorenspasmus, welche die lokale Wirksamkeit, funktionelle Gewinne und alltagsrelevante Pflegeerleichterung untersucht hatten [Heinen F, et al., 1999, 95, Heinen F, et al., 1997, 99, Mall V, et al., 2000, 130], konnten Mall et al. in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie erste evidenzbasierte Ergebnisse bei der Behandlung des Adduktorenspasmus bei Kindern mit Zerebralparesen zeigen. Untersuchungsergebnisse zeigten eine signifikante Verbesserung der dynamischen Komponente des Muskeltonus nach Botulinumtoxininjektion [Mall V, et al., 2006, 131].

Weitere Indikationsgebiete befinden sich im Bereich der oberen Extremität z.B. bei der Ellenbogen- und Handgelenksspastik. Hier wird BoNT vor allem aus funktionellen - um die Greiffunktion zu verbessern - aber auch aus hygienischen Gründen therapeutisch eingesetzt [Corry IS, et al., 1997, 53, Fehlings D, et al., 2000, 71].

Da bei der Zerebralparese ein Spitzfuß oder Adduktorenspasmus selten isoliert auftritt und meistens mehrere Gelenke in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt sind, wird die Therapie der unteren Extremität mittlerweile immer häufiger auf zwei oder mehr Ebenen durchgeführt, d.h. es werden gleichzeitig Muskelgruppen des Hüft-, Knie- und/ oder Sprunggelenks in der Behandlung mit BoNT kombiniert. Schwere Gangstörungen können mit diesem Therapieansatz erfolgreich behandelt werden. Man muß aber stets im Auge behalten, daß die aus diesen Bi- oder Multileveltherapien resultierenden hohen Dosierungen das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen und der Entstehung von Antikörpern möglicherweise vergrößern [Berweck S, et al., 2004, 22, Molenaers G, et al., 1999, 136].

Neben den genannten Indikationen zur Verbesserung der motorische Funktion, gibt es noch weitere Gründe für die Anwendung von BoNT, wie die Erleichterung der Pflege und des Transports, die Verbesserung der Mobilität, die Unterstützung von Physio- und Ergotherapie oder anderer therapeutischer Maßnahmen, wie Orthesen und Gipsbehandlung, und die Vermeidung von Kontrakturen und

Schmerzen, sowie das Verschieben oder Umgehen von aggressiveren Therapiemethoden [Brin MF, 1997, 39, Sutherland DH, et al., 1999, 191]. Die positive Wirkung des perioperativen Einsatzes von BoNT konnten Barwood et al. in einer placebokontrollierten Studie zeigen, bei der die präoperative Injektion von BoNT bei Kindern mit spastischen Zerebralpareesen einerseits den durch Muskelspasmen verursachten postoperativen Schmerz und damit den Bedarf an Schmerzmitteln vermindern und andererseits die Dauer des durchschnittlichen Krankenhausaufenthalts der Patienten verkürzen konnte [Barwood S, et al., 2000, 15].

Die Anwendung von BoNT ist bei Patienten unter 18 Monaten, bei Vorhandensein fixierter Kontrakturen, sowie bei einer generalisierten muskulären Hypertonie kontraindiziert. Bei leichten fixierten Kontrakturen besteht allerdings noch die Möglichkeit, die Behandlung mit einer Gipstherapie zu kombinieren. Auch bei generalisierter muskulärer Hypertonie kann man in Ausnahmefällen fokale Spastizität mit BoNT behandeln [Russman BS, et al., 1997, 171].

1.5 Therapieevaluationsinstrumente

Bei der muskeltonussenkenden Behandlung von Kindern mit spastischen Zerebralpareesen mit BoNT handelt es sich um ein üblicherweise wiederholt angewendetes Therapieverfahren. Es ist daher für das weitere therapeutische Vorgehen von Bedeutung, die Therapieplanung im Team, d.h. mit den involvierten Ärzten, den Physio- und gegebenenfalls Ergotherapeuten, Orthopädietechnikern, aber auch dem Patienten und seinen Eltern gemeinsam zu besprechen, und den Therapieeffekt mit Hilfe verschiedener Therapieevaluationsinstrumente genau zu dokumentieren. Vor der Injektion müssen sowohl nützliche, als auch erreichbare individuelle Ziele schriftlich festgelegt werden, die bei der Nachuntersuchung evaluiert werden. Bei der Vor- und der Nachuntersuchung, die im Idealfall von derselben Person durchgeführt werden sollte, findet neben einer ausführlichen Anamnese immer eine sorgfältige körperliche Untersuchung statt, bei der die Bewegungsfähigkeit, die Größe des Gelenkwinkel und der Muskeltonus beurteilt werden [Berweck S, et al., 2005, 23, Morton RE, et al., 2004, 140]. Anhand der vor und nach der Therapie erhobenen Informationen hat man die Möglichkeit, den Effekt der Therapie auf den Patienten abzuschätzen und zu beurteilen.

Nachfolgend sollen die einzelnen Therapieevaluationsinstrumente, zuerst die häufiger, dann die weniger häufig verwendeten, ausführlich erläutert werden.

1.5.1 Modifizierte Ashworth-Skala (MAS)

Die modifizierte Ashworth-Skala (MAS) [Bohannon RW, et al., 1987, 29] dokumentiert, basierend auf dem Widerstand bei passiver Bewegung, den Muskeltonus einzelner Muskeln oder Muskelgruppen bei Spastizität. Ihre Grundlage ist die Ashworth-Skala, die ursprünglich für die Beurteilung der Spastizität bei Multipler Sklerose entwickelt wurde [Ashworth B, 1964, 11]. Die Bewertung beim Ashworth-Test erfolgt, indem man den betroffenen Körperteil dreimal hintereinander im Ein-Sekunden-Rhythmus von maximaler Flexion in die Extension bewegt. Je nach Reaktion auf diese schnelle Dehnung wird der Grad des Muskeltonus anhand einer ordinalen Skala von 0 bis 4 bestimmt, wobei 0 keinen Widerstand bei passiver Bewegung bedeutet, und 4 für ein fixiertes unbewegliches Gelenk steht [Childers MK, et al., 1996, 48, Stein S, et al., 2001, 189]. Da sich die Meßergebnisse häufig im unteren Bereich der Ashworth-Skala bewegten, wurde diese, um einen leichten Anstieg des Muskeltonus besser bezeichnen zu können, modifiziert und um die Stufe „+1“ erweitert [Bohannon RW, et al., 1987, 29].

Die Ashworth-Skala und die MAS sind sehr beliebte Therapieevaluationsinstrumente, um Muskeltonus und Spastizität zu messen [Ivanhoe CB, et al., 2004, 105]. Daher wird die MAS häufig z.B. bei der Evaluation der Effektivität einer muskeltonussenkenden Therapie mit BoNT eingesetzt [Heinen F, et al., 1997, 99, Love SC, et al., 2001, 128]. Da die MAS auf der subjektiven Meinung des Untersuchers basiert [Young RR, 1994, 204], wird häufig ihre Validität und Reliabilität in Frage gestellt [Fosang AL, et al., 2003, 75, Haas BM, et al., 1996, 90, Pandyan AD, et al., 2002, 157]. Sowohl Bohannon et al., als auch Sloan et al. konnten eine Reliabilität der MAS bezogen auf die obere Extremität bei Erwachsenen zeigen [Bohannon RW, et al., 1987, 29, Sloan RL, et al., 1992, 186]. Ergebnisse für die untere Extremität zeigten hingegen eine eingeschränkte Reliabilität [Allison SC, et al., 1996, 4, Blackburn M, et al., 2002, 26]. Trotz der Einschränkungen bei Anwendung der MAS, halten Forssberg et al. sie für die beste klinische Methode zur Dokumentation eines erhöhten Muskeltonus, die es derzeit gibt [Forssberg H, et al., 1997, 74].

Modifizierte Ashworth Skala	
0	Keine Zunahme des Muskeltonus.
1	Leichte Zunahme des Muskeltonus, äußert sich in Muskelanspannung und Entspannung oder durch minimalen Widerstand am Ende des Bewegungsumfangs, wenn das betroffene Körperteil/ die betroffenen Körperteile gebeugt oder gestreckt werden.
1+	Leichte Zunahme des Muskeltonus, äußert sich in Muskelanspannung, gefolgt von minimalem Widerstand während des verbleibenden (weniger als die Hälfte) Bewegungsumfangs.
2	Deutlichere Zunahme des Muskeltonus über den größten Teil des Bewegungsumfangs; aber die betroffenen Körperteile lassen sich leicht bewegen.
3	Ausgeprägte Zunahme des Muskeltonus, passive Bewegung ist schwierig.
4	Das betroffene Körperteil/ die betroffenen Körperteile sind ständig gebeugt oder gestreckt.

Tab. 2: Die modifizierte Ashworth Skala nach Bohannon et al. [Bohannon RW, et al., 1987, 29], aus [Heinen F, et al., 2001, 94]

1.5.2 Modifizierte Tardieu-Skala (MTS)

Eine ebenfalls sehr gebräuchliche Skala zur Bewertung muskulärer Hyperaktivität ist die modifizierte Tardieu-Skala (MTS). Im Gegensatz zur MAS beinhaltet die MTS eine geschwindigkeitsabhängige Komponente. Beim Tardieu-Test tritt durch die rasche Bewegung einer Extremität unter Entspannung, nach anfangs fehlender oder minimaler Tonuserhöhung, ein plötzlich einsetzender Widerstand (*catch*), oft gemeinsam mit einem Klonus, auf. Die zusätzliche Beachtung der Dehnungsgeschwindigkeit, stellt weitere Informationen und größere Sensitivität bei Unterschieden im Tonus zur Verfügung. Bei der Durchführung sollte der Patient möglichst immer zur gleichen Tageszeit und in der gleichen Position, d.h. in Rückenlage mit dem Kopf in der Mittellinie, untersucht werden [Ivanhoe CB, et al., 2004, 105].

Anders als die ursprüngliche zeitaufwändigere Tardieu-Skala [Tardieu G, et al., 1954, 192], bei der noch eine, beim Fallenlassen der Extremität durch die Schwerkraft entstehende, dritte Geschwindigkeit berücksichtigt wurde, verwendet die MTS nach Boyd [Boyd R, et al., 1999, 35] hierbei nur zwei verschiedene

Dehnungsgeschwindigkeiten: Geschwindigkeit R1 – so schnell wie möglich und Geschwindigkeit R2 – so langsam wie möglich. Der bei der Geschwindigkeit R1 plötzlich einsetzende Widerstand ist ein Zeichen muskulärer Hyperaktivität, der um so früher eintritt, je hyperaktiver der Muskel ist. Die Winkelgröße, bei der das Gelenk nach Ablauf der Dehnung mit den unterschiedlichen Geschwindigkeiten R1 und R2 verbleibt, kann in Relation zur Neutralstellung festgehalten werden. Die Differenz zwischen den verschiedenen Größen der Gelenkwinkel der langsamen und der schnellen Bewegung entspricht einer dynamischen Verkürzung des Muskels und deutet auf ein mögliches Ansprechen auf eine Therapie mit BoNT hin [Boyd R, et al., 1999, 35]. Zeigt sich bei der langsamen Bewegung ein fast uneingeschränktes Bewegungsausmaß und bei der schnellen Bewegung ein früherer *catch*, also ein deutlich geringeres Bewegungsausmaß, dann überwiegt der dynamische Anteil der Bewegungseinschränkung, der sich gut durch eine Therapie mit Botulinumtoxin beeinflussen lässt. Bei einem nur kleinen Unterschied zwischen der schnellen und langsamen Bewegung ist dies ein Hinweis auf mögliche strukturelle Umbauvorgänge im Muskeln und eine geringere Aussicht auf Erfolg durch eine Botulinumtoxintherapie [Heinen F, et al., 2001, 94, Stein S, et al., 2001, 189]. Die Ausprägung des Widerstandes wird anhand einer 5-Punkte-Ordinal-Skala eingeteilt und zusammen mit den gemessenen Gelenkwinkelgrößen festgehalten [Heinen F, et al., 2001, 94].

Modifizierte Tardieu Skala	
1	Leichter, durchgehender Widerstand während der passiven Bewegung ohne klaren "Anschlag" (catch) in einer bestimmten Gelenkstellung.
2	Klarer Stop in einer bestimmten Gelenkstellung, blockiert die passive Bewegung.
3	Erschöpflicher Klonus in einer bestimmten Gelenkstellung, blockiert die passive Bewegung.
4	Unerschöpflicher Klonus in einer bestimmten Gelenkstellung (> 10 Sekunden).
5	Gelenkbewegung nicht möglich.

Tab. 3: Die modifizierte Tardieu Skala nach Boyd et al. [Boyd R, et al., 1999, 35], aus [Heinen F, et al., 2001, 94]

Da die Größe des Gelenkwinkels beim *catch* die Höhe muskulärer Hyperaktivität widerspiegelt, kann man anhand der Winkelgröße den lokalen Effekt

einer durch Botulinumtoxin hervorgerufenen Muskeltonussenkung beurteilen. Für die MTS konnten Boyd et al. neben der Möglichkeit Veränderungen in der Spastizität nach einer Behandlung zu erkennen, zudem noch eine gute Intratester Reliabilität feststellen [Boyd R, et al., 1998, 33]. Haugh et al. hingegen weist darauf hin, daß ein Mangel an Literatur im Hinblick auf die Validität und Reliabilität der MTS herrscht und daher weitere Studien diesbezüglich benötigt werden [Haugh AB, et al., 2006, 93].

1.5.3 Goal Attainment Scaling (GAS)

Das *Goal Attainment Scaling (GAS)* ist eine einfache und zuverlässige Methode, um individuelle Therapieziele bei der Behandlung mit Botulinumtoxin auf eine standardisierte Art und Weise zu beurteilen. Bei der Therapie mit BoNT sollten immer bei einer Voruntersuchung alltagsrelevante und realistische Therapieziele gemeinsam durch die behandelnden Ärzte, Physiotherapeuten und Eltern schriftlich festgelegt, und dann anschließend bei der Nachuntersuchung anhand des GAS evaluiert werden [Palisano RJ, 1993, 152, Palisano RJ, et al., 1992, 154]. Beim GAS handelt es sich um eine 5-stufige Skala mit den Stufen -2, -1, 0, +1 und +2. Stufe 0 repräsentiert das Erreichen des festgesetzten Therapieziels. Erreicht der Patient mehr als das festgesetzte Therapieziel, so wird er bei +1 bzw. +2 eingestuft, je nachdem wie weit er das Therapieziel übertrifft. Erreicht er weniger als das festgesetzte Therapieziel, so erfolgt die Einstufung bei -1 oder -2, je nachdem ob eine leichte oder keine Veränderung erkennbar ist [Steenbeek D, et al., 2007, 188].

Die gesteckten Ziele sollten individuell auf die geistigen und sozialen Fähigkeiten und den emotionalen Stand des Patienten abgestimmt sein. Des Weiteren ist beim Erreichen der gesetzten Ziele die Unterstützung im familiären und pflegerischen Bereich von großer Bedeutung [Russman BS, et al., 1997, 171]. Klinische Ziele auf die sich das GAS bei der Botulinumtoxinbehandlung von Kindern mit Zerebralpareesen bezieht, sind überwiegend in den Bereichen der Funktionsverbesserung, der Prävention und Behandlung muskuloskeletaler Komplikationen, der Steigerung des Wohlbefindens und der Lebensqualität, der Pflegeerleichterung und der Verbesserung des optischen Auftretens zu finden [Pidcock FS, 2004, 161].

Im Rahmen der Evaluation sollte man jedesmal, auch bei erreichtem Therapieziel, das Therapieschema, d.h. Dosierung, Injektionstechnik und Verwendung zusätzlicher Therapiemaßnahmen, neu überdenken und evtl. anpassen. Bei ausbleibendem Therapieerfolg sollte man gegebenenfalls die Behandlung mit BoNT beenden [Brin MF, 1997, 39].

Goal Attainment Scaling	
-2	Ausgangssituation des Patienten, keine Veränderung.
-1	Leichte Veränderung, liegt unter dem festgesetzten Therapieziel.
0	Erreichen des festgesetzten Therapiezieles.
+1	Patient erreicht etwas mehr als das festgesetzte Therapieziel.
+2	Veränderung liegt deutlich über dem festgesetzten Therapieziel.

Tab. 4: Das Goal Attainment Scaling nach Palisano [Palisano RJ, 1993, 152], aus [Heinen F, et al., 2001, 94]

Beispiel für das Goal Attainment Scaling	
-2	Patient übernimmt im Stand kaum das Körpergewicht und wird von einer Hilfsperson unter den Armen gestützt.
-1	Patient übernimmt teilweise das Körpergewicht (<50%) und wird von einer Hilfsperson teilweise unter den Armen gestützt.
0	Patient übernimmt im Stand vollständig das Körpergewicht, wird von einer Hilfsperson an zwei Händen gehalten; Halten der Position für 30 sec.
1	Patient übernimmt vollständig das Körpergewicht, wird von einer Hilfsperson an einer Hand gehalten; Halten der Position für 30 sec.
2	Patient übernimmt vollständig sein Körpergewicht und kann frei stehen

Tab. 5: Beispiel für das Goal Attainment Scaling aus [Heinen F, et al., 2001, 94]

1.5.4 Gross Motor Function Classification System (GMFCS)

Das von Palisano et al. entwickelte *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS) entstand aus der Notwendigkeit für ein standardisiertes und international vergleichbares Einteilungssystem für Kinder mit Bewegungsstörungen. Es

ist ein einfaches Klassifikationsinstrument, das Kinder mit Zerebralpareesen im Alter von ein bis 12 Jahren, je nach Schweregrad ihrer funktionellen Beeinträchtigungen, unter Berücksichtigung bestimmter Altersgruppen in eine von fünf Gruppen einteilt. Das GMFCS, basierend auf der beobachteten oder berichteten allgemeinen motorischen Funktion des Kindes, ist schnell und leicht anzuwenden und wurde auf seine Reliabilität und Validität hin überprüft. Es konnte eine gute Intertester-Reliabilität festgestellt werden [Palisano R, et al., 1997, 151, Palisano RJ, et al., 2006, 153].

Tabelle 6 stellt eine Zusammenfassung des GMFCS für Kinder zwischen sechs und 12 Jahren dar. Die ausführliche Tabelle befindet sich im Anhang.

Gross Motor Function Classification System (für Kinder zwischen 6 und 12 Jahren)	
Stufe I	Kinder können sowohl drinnen als auch draußen ohne Einschränkungen gehen und Treppen steigen. Sie verfügen über grobmotorische Fähigkeiten, wie z.B. Laufen und Springen. Schnelligkeit, Gleichgewicht und Koordination sind aber herabgesetzt.
Stufe II	Kinder können sowohl drinnen als auch draußen gehen und Treppen steigen, indem sie sich am Geländer festhalten. Es sind aber Einschränkungen beim Gehen auf unebenem Boden oder bei Steigungen und in Menschenmengen und engen Räumen zu beobachten. Sie verfügen nur über geringe grobmotorische Fähigkeiten, die zum Laufen oder Springen nötig sind.
Stufe III	Kinder können sowohl drinnen als auch draußen auf ebenem Boden mit Hilfsmitteln gehen. Beim Treppensteigen benötigen sie das Geländer. Sie können einen Rollstuhl selbst manuell fahren, müssen aber bei längeren Strecken oder auf unebenem Boden transportiert werden.
Stufe IV	Kinder können kurze Strecken mit Hilfsmitteln zurücklegen. Sie sind für ihre Mobilität zu Hause und in der Schule auf Rollstühle angewiesen. Mit Hilfe eines Elektrorollstuhls können Kinder eine gewisse unabhängige Mobilität erreichen.
Stufe V	Die körperliche Beeinträchtigung schränkt Willkürmotorik, Kopf- und Rumpfkontrolle ein. Alle Bereiche der motorischen Funktion sind beeinträchtigt. Die Kinder müssen transportiert werden, eine unabhängige Fortbewegung ist nicht möglich.

Tab. 6: Kurzfassung des Gross Motor Function Classification System nach Palisano et al. [Palisano R, et al., 1997, 151], aus [Wood E, et al., 2000, 202]; (Die ausführliche Fassung befindet sich auf den Seiten 91-93)

Die Kriterien des GMFCS sind allgemein gehalten und geben Erfahrungswerte an, welche von Kindern in einem bestimmten Alter erreicht werden können, erfassen aber nicht alle Aspekte der motorischen Funktion eines Kindes. Es werden die aktuellen motorischen Fähigkeiten und Einschränkungen, mit dem Hauptaugenmerk auf selbst initiierte Bewegungen, sowie die Fähigkeit zu sitzen und zu stehen, berücksichtigt, und ihre Ausführung zu Hause, in der Schule und in der Umgebung bewertet. Die Einstufung erfolgt nach den üblichen und nicht nach den bestmöglichen Fähigkeiten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Stufen beruhen auf dem Schweregrad der funktionellen Einschränkungen und dem Bedarf an Hilfsmitteln, wie z.B. Gehhilfen oder Rollstühlen. GMFCS Stufe I steht für geringe Beeinträchtigung mit motorischer Selbständigkeit, GMFCS Stufe V für schwerste Beeinträchtigung mit keiner unabhängigen Mobilität. Die Anwendung der GMFCS erlaubt Aussagen, über die Prognose der motorischen Entwicklung der Kinder zu machen. Das GMFCS dient den an der Therapie beteiligten Ärzten und Therapeuten als hilfreiche Unterstützung, um Kinder mit Zerebralpareesen auf einer gemeinsamen Basis zu beschreiben [Palisano R, et al., 1997, 151, Rosenbaum PL, et al., 2002, 166].

1.5.5 Weitere Therapieevaluationsinstrumente

Neben den bisher beschriebenen für diese Arbeit relevanten Therapieevaluationsinstrumenten existieren noch andere Methoden, um die funktionellen Gegebenheiten und Fähigkeiten von Kindern mit Bewegungsstörungen bewerten zu können. Ein Teil von diesen Methoden soll in diesem Kapitel kurz dargestellt werden.

Bei der Prüfung der passiven *Range of Motion* (ROM), werden durch langsame passive Dehnung Einschränkungen in der Gelenkbeweglichkeit und das Vorhandensein von Kontrakturen geprüft. Die Ergebnisse werden mittels Goniometrie nach der Neutral-Null-Methode festgehalten und entsprechen den bei langsamer Geschwindigkeit gemessenen Werten des Tardieu-Tests. Da diese Methode aber nicht die Dynamik des Muskels, sondern eher kontrakte Muskel- und Gelenkveränderungen abbildet, gibt sie keine Hinweise auf einen durch Botulinumtoxin hervorgerufenen therapeutischen Effekt. Sie kann aber bei der Entscheidung, ob die Gelenkbeweglichkeit durch eine Muskeltonusreduktion

überhaupt relevant gebessert werden kann, helfen [Heinen F, et al., 2001, 94]. Allington et al. konnten in einer Studie zeigen, daß sowohl die visuelle Einschätzung, als auch die Goniometrie bei der Messung vom Bewegungsausmaß eines Gelenkes bei Kindern mit Zerebralpareesen verlässliche und wiederholbare Methoden sind, sofern man sich an ein striktes Untersuchungsprotokoll hält [Allington NJ, et al., 2002, 3].

Normwerte für Gelenkbeweglichkeit von Hüft-/ Knie- und Sprunggelenk		
Hüftgelenk	Flexion/Extension	130°/0/0°
	Innenrotation/ Außenrotation (Hüfte extended, Knie 90° flektiert)	60°/0/40°
	Abduktion/ Adduktion (Hüfte und Knie extended)	45°/0/30°
	Abduktion/ Adduktion (Hüfte und Knie bei 90° flektiert)	45°/0/30°
Kniegelenk	Flexion/Extension	160°/0/5°
	Poplitealwinkel (Hüfte bei 90° flektiert; Differenz zur vollständigen Knieextension)	< -20°
Sprunggelenk	Dorsiflexion/Plantarflexion (Knie flektiert)	30°/0/60°
	Dorsiflexion/Plantarflexion (Knie extended)	20°/0/60°

Tab. 7: Range of Motion aus [Berweck S, et al., 2003, 20]

Das *Gross Motor Function Measure* (GMFM), als ein weiteres standardisiertes und validiertes Therapieevaluationsinstrument, gibt bei Kindern mit Zerebralpareesen im Therapieverlauf Auskunft über quantitative Veränderungen ihrer motorischen Fähigkeiten [Russell DJ, et al., 1989, 169]. Es besteht aus 88, bzw. in einer überarbeiteten Version aus 66 Aufgaben [Russell DJ, et al., 2000, 168], die auf die fünf Bereiche Laufen, Rennen, Springen, Stehen oder Sitzen aufgeteilt sind. Diese Methode wird zunehmend zur Therapieevaluation von spastischen Bewegungsstörungen benutzt [Flett PJ, et al., 1999, 73, Linder M, et al., 2001, 127, Ubhi T, et al., 2000, 195]. Die beste Aussagekraft hat das GMFM bei Kindern, die nach dem GMFCS als Level II – IV, also als mittelschwer beeinträchtigt, eingeteilt werden [Mall V, et al., 2000, 130]. Ein Nachteil des GMFM ist allerdings der große Zeitaufwand, mit dem die Durchführung der Testaufgaben verbunden ist [Russell DJ, et al., 2000, 168, Russell DJ, et al., 1989, 169].

Ein ebenfalls sehr aussagekräftiger Test ist das *Pediatric Evaluation of Disability Inventory* (PEDI), welches in Form eines Elternfragebogens vor allem Alltagsfunktionen erfasst, d.h. grundsätzliche Fähigkeiten des Kindes und die für bestimmte Aufgaben benötigten Hilfestellungen beschreibt. Da das PEDI ursprünglich zur Evaluation handmotorischer Fähigkeiten entwickelt wurde, ist seine Verwendung für die untere Extremität nur eingeschränkt sensitiv [Heinen F, et al., 2001, 94, Russman BS, et al., 1997, 171].

Die standardisierte Videodokumentation zur Ganganalyse vor und nach der Therapie ist ein äußerst hilfreiches Instrument, um den Therapieverlauf bei gehfähigen Patienten qualitativ dokumentieren zu können. Vor Injektionen mit BoNT ist die Videodokumentation zudem bei der Auswahl der Zielmuskeln sehr nützlich. Aus verschiedenen Perspektiven werden hierbei das Stehen und Gehen aufgenommen und Kriterien, wie z.B. der Fersen-Boden-Kontakt, die Schrittlänge, die Fußstellung und das Gangbild, beurteilt. Man kann sich die auf Video aufgenommenen Sequenzen des Gangbildes wiederholt ansehen und anhand standardisierter Bewertungsskalen beurteilen, ohne dass man auf eine langanhaltende Kooperation und Ausdauer seitens des Patienten angewiesen ist [Graham HK, et al., 2000, 87, Stein S, et al., 2001, 189]. Zu diesen Bewertungsskalen, mit denen man Gangbildveränderungen bei Patienten mit Bewegungsstörungen objektiv dokumentieren kann, gehören z.B. die *Physicians Rating Scale* (PRS) [Flett PJ, et al., 1999, 73, Koman LA, et al., 1993, 117, Koman LA, et al., 1994, 118] oder ihre modifizierte Version, die *Observational Gait Scale* (OGS). Für die letztere konnten Mackey et al. bei Kindern beispielsweise in bestimmten Punkten eine akzeptable Inter- und Intratester-Reliabilität und eine hohe Validität nachweisen [Mackey AH, et al., 2003, 129].

Die dreidimensionale Ganganalyse als ein weiteres Therapieevaluationsinstrument ermöglicht eine differenzierte objektive Analyse des Gangbildes und der beteiligten Muskeln während des Gangzyklus. Da die dreidimensionale Ganganalyse mit einem hohen Aufwand verbunden ist, steht sie nur an wenigen Zentren zur Verfügung. Anhand der gewonnenen Daten wird eine objektive Aussage zu allen physikalisch faßbaren Parametern des Gehens möglich [Heinen F, et al., 2001, 94, Sutherland DH, et al., 1999, 191].

2. Fragestellung

Bei der muskeltonussenkenden Behandlung von Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen mit Botulinumtoxin (BoNT) werden verschiedene Methoden zur Messung des Therapieeffektes am Muskel eingesetzt. Zu den bei der Therapieevaluation am häufigsten verwendeten Methoden zählen der modifizierte Ashworth- und der Tardieu-Test [Scholtes VA, et al., 2006, 176]. Bei jeder Therapierunde - die einer Injektion von Botulinum Toxin mit jeweiliger Vor- und Nachuntersuchung entspricht - wird zudem ein funktionelles Therapieziel anhand des Goal Attainment Scaling (GAS) [Palisano RJ, 1993, 152] festgesetzt. Trotzdem die modifizierte Ashworth-Skala (MAS) und die modifizierte Tardieu-Skala (MTS) in der Literatur als Therapieevaluationinstrumente eher kritisch betrachtet werden [Barth CA, 2005, 14, Fosang AL, et al., 2003, 75], ist die routinemäßige Anwendung häufig geübte klinische Praxis.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Stärke des Zusammenhangs zwischen den Ergebnissen der MAS und MTS und dem Erreichen des festgelegten Therapieziels zu untersuchen. Aufgrund der Literatur wird von der Hypothese ausgegangen, daß ein eher schwacher Zusammenhang besteht. Eine Bestätigung der Hypothese wäre Anlaß, die ressourcenintensive Praxis der Therapieevaluation zu überdenken und ggf. zu modifizieren.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Gegenstand dieser Arbeit waren die Untersuchungsdaten von Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen, die aufgrund ihrer Erkrankung mit intramuskulären Botulinumtoxin A Injektionen (BoNT/A) (Botox® oder Dysport®) in der Botulinumtoxin-Sprechstunde des Dr.v.Haunerschen Kinderspitals in München behandelt wurden. Innerhalb einer Therapierunde wurden bei diesen Kindern im Zusammenhang mit einer Botulinumtoxininjektion jeweils eine Vor- und eine Nachuntersuchung durchgeführt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die bei diesen Vor- und Nachuntersuchungen erhobenen Untersuchungsergebnisse retrospektiv, für den Zeitraum von 01/2003 bis 11/2005, analysiert.

Für die Analyse wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Behandlung der unteren Extremität mit BoNT /A Injektionen (Botox® oder Dysport®).
- Vollständige Therapierunden, d.h. zu jeder Botulinumtoxininjektion gab es eine Vor- und eine Nachuntersuchung.
- Maximal 60 Tage Abstand zwischen dem Injektionstermin und der jeweiligen Vor- bzw. Nachuntersuchung.
- Vorhandensein von Meßergebnissen der modifizierten Ashworth- und/ oder der modifizierten Tardieu-Skala für die untere Extremität, die im Rahmen der Vor- und Nachuntersuchung erhoben wurden.
- Vorhandensein der schriftlichen Beurteilung des erreichten oder nicht erreichten Therapieziels bei jeder Therapierunde für die untere Extremität anhand des Goal Attainment Scaling durch den behandelnden Arzt.

3.2 Methoden

3.2.1 Therapie mit Botulinumtoxin

Je nach Beeinträchtigung durch die Spastizität und klinischem Erscheinungsbild wurden, nach sorgfältiger Anamnese und Untersuchung der Patienten, die zu

injizierenden Muskeln der oberen und der unteren Extremität festgelegt. Im Mittelpunkt dieser Arbeit stand, unabhängig von der gesamten Anzahl und Verteilung der bei einer Therapierunde behandelten Muskeln, die Betrachtung der Untersuchungsergebnisse anhand der modifizierten Ashworth- und Tardieu-Skala von folgenden drei Bereichen der unteren Extremität: Sprunggelenk, Kniegelenk und Knieabstand.

Sprunggelenk	M. gastrocnemius medialis M. gastrocnemius lateralis M. tibialis posterior M. soleus
Kniegelenk	Mediale ischiocrurale Muskulatur Laterale ischiocrurale Muskulatur
Knieabstand	M. adductor longus M. gracilis Mediale ischiocrurale Muskulatur

Tab. 8: Muskeln bzw. Muskelgruppen die beim Sprunggelenk, Kniegelenk bzw. Knieabstand zur Funktion beitragen und bei einer Behandlung mit Botulinumtoxininjektionen einzeln oder in Kombination in Frage kommen.

Die Behandlung der in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten erfolgte entweder mit Botox® oder Dysport®, beides Präparate des BoNT/A. Die Konzentration betrug 50 U Botox® bzw. 250 U Dysport® pro 1 ml einer 0,9% NaCl-Lösung. Die Injektion wurde mit einer 27G Injektionskanüle durchgeführt. Das maximale Injektionsvolumen pro Injektionsstelle betrug 1 ml.

Die verwendete Dosis wurde, angepaßt an das Körpergewicht, je nach Schweregrad der Beeinträchtigung durch die spastischen Muskeln und der Anzahl der zu injizierenden Muskeln gewählt. Bei großen Muskeln wurden die Injektionen auf mehrere Stellen verteilt. Die intramuskuläre Injektion wurde unter sonografischer Kontrolle durchgeführt und erfolgte unter Analgosedierung mit Midazolam und Ketamin bzw. unter Maskennarkose. Sämtliche therapierrelevante Parameter, d.h. Körpergewicht, injizierte Muskeln, Dosis pro Muskel, sowie die Gesamtdosis, wurden in einem Injektionsprotokoll festgehalten.

3.2.2 Therapieevaluation

Neben der Injektion mit Botulinumtoxin waren eine Vor- und eine Nachuntersuchung Bestandteil einer vollständigen Therapierunde. Diese Vor- und Nachuntersuchungen liefen nach einem festgelegten Schema mit einer Anamneseerhebung und der Anwendung standardisierter Therapieevaluationsinstrumente ab. Die bei der Vor- und Nachuntersuchung erfaßten Ergebnisse der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, sowie das festgelegte Therapieziel wurden in einem standardisierten Behandlungsprotokoll, das für jede Therapierunde neu angelegt wurde, eingetragen. Soweit es möglich war, wurde darauf geachtet, dass die Patienten bei der Vor- und Nachuntersuchung von demselben Arzt bzw. Physiotherapeuten behandelt wurden.

In der Regel fand die Voruntersuchung wenige Tage vor der Botulinumtoxininjektion statt und diente der Indikationsstellung und der genauen Basisuntersuchung vor der Injektion. Es erfolgte eine genaue Anamnese durch den behandelnden Arzt mit Erfassung der aktuellen Situation bezogen auf motorische Fähigkeiten und Beeinträchtigungen. Im Anschluß daran wurden die von der Spastizität betroffenen Extremitäten des Patienten von zwei Physiotherapeuten anhand verschiedener körperlicher Untersuchungsverfahren evaluiert. Dabei diente die modifizierte Ashworth-Skala (MAS) [Bohannon RW, et al., 1987, 29] der genauen Bestimmung des Muskeltonus der spastischen Muskulatur. Der Muskeltonus wurde anhand einer Skala von Null bis vier eingeteilt: Null steht für keine Zunahme des Muskeltonus, 4 hingegen für ein unbewegliches Gelenk (für eine ausführlichere Beschreibung der MAS siehe Kapitel 1.5.1). Die Untersuchung der drei Bereiche der unteren Extremität mit Hilfe des modifizierten Ashworth-Tests verlief folgendermaßen:

- Knieabstand - Adduktorenmuskulatur:
in Rückenlage, 90° Hüft- und Knieflexion, das untersuchte Bein wird dreimal hintereinander im Ein-Sekunden-Rhythmus abduziert und danach der Muskeltonus bewertet;
- Kniegelenk - mediale ischiocrurale Muskulatur:
in Rückenlage, untersuchtes Bein im Hüftgelenk 90° gebeugt, das Kniegelenk wird dreimal hintereinander im Ein-Sekunden-Rhythmus extendiert und danach der Muskeltonus bewertet;

- Sprunggelenk - M. gastrocnemius:
in Rückenlage, untersuchtes Bein im Hüft- und Kniegelenk 90° gebeugt, das Sprunggelenk wird dreimal hintereinander im Ein-Sekunden-Rhythmus aus der maximalen Spitzfußstellung dorsalflektiert und danach der Muskeltonus bewertet.

Zur Beurteilung der dynamischen Muskellänge und Unterscheidung von kontrakten Muskeln, wurde die modifizierte Tardieu-Skala (MTS) [Boyd R, et al., 1999, 35] verwendet. Dabei wurde für die unten aufgeführten Bereiche zuerst relativ zur Neutral-Null-Position mit Hilfe eines Goniometers die Größe des Gelenkwinkels bei langsamer Geschwindigkeit (R2) gemessen und im Behandlungsprotokoll notiert. Anschließend wurde nach Anwendung einer schnellen Geschwindigkeit (R1) die Größe des Gelenkwinkels, bei der im Muskel ein Widerstand (*catch*) zu spüren war, ebenfalls mit einem Goniometer relativ zur Neutral-Null-Position erfasst. Der Gelenkwinkel der schnellen Bewegung wurde vom Gelenkwinkel der langsamen Bewegung subtrahiert und die Differenz der beiden Gelenkwinkel, anhand der man die Dynamik des Muskels abschätzen konnte, im Behandlungsprotokoll dokumentiert (für eine ausführlichere Beschreibung des modifizierten Tardieu-Tests siehe Kapitel 1.5.2). Die Untersuchung der drei Bereiche der unteren Extremität mit Hilfe des modifizierten Tardieu-Tests verlief folgendermaßen:

- Knieabstand – Adduktorenmuskulatur:
in Flexion: bei gebeugtem Hüft- und Kniegelenk werden die Knie zuerst langsam und dann schnell abduziert und jeweils der Abstand zwischen den medialen Condylen gemessen und der langsame und schnelle Wert und ihre Differenz notiert;
in Extension: bei gestrecktem Hüft- und Kniegelenk werden die Knie zuerst langsam und dann schnell abduziert und jeweils der Abstand zwischen den medialen Condylen gemessen und der langsame und schnelle Wert und ihre Differenz notiert;
- Kniegelenk- Poplitealwinkel:
in Rückenlage mit Hüftgelenk 90° gebeugt wird das Kniegelenk zuerst langsam, dann schnell extendiert und jeweils der Winkel zur vollen

Knieextension (Vertikale), sowie die Differenz zwischen beiden Winkeln notiert;

- Sprunggelenk - M. gastrocnemius:

in Rückenlage, untersuchtes Bein im Hüft- und Kniegelenk jeweils 90° gebeugt; das Sprunggelenk wird aus der maximalen Plantarflexion zuerst langsam dann schnell dorsalflektiert und jeweils der Winkel des dorsalflektierten Sprunggelenks zur Neutral-Null-Stellung, sowie die Differenz zwischen den beiden Winkeln notiert.

Weiterhin wurde das Gang- und Standbild auf Video aufgezeichnet und anhand festgelegter Kriterien, die sich an den Elementen der *Observational Gait Scale* (OGS) orientieren, beurteilt. Die Videoaufzeichnung diente mitunter der genauen Auswahl der zu injizierenden Muskeln sowie der Verlaufsdokumentation der Therapie. Ihre Ergebnisse wurden in dieser Arbeit nicht verwertet.

Anhand der gesammelten Daten aus der Anamnese und der körperlichen Untersuchung erfolgte die Einteilung in eine der fünf Stufen des Gross Motor Function Classification System (GMFCS) [Palisano R, et al., 1997, 151]. Dieses Klassifikationssystem ist hilfreich, um eine gemeinsame Kommunikationsbasis zwischen den an der Therapie beteiligten Personen bezogen auf die grobmotorische Beeinträchtigungen des Patienten zu schaffen (für eine ausführlichere Beschreibung des GMFCS siehe Kapitel 1.5.4).

Schließlich wurde noch zusammen mit den behandelnden Ärzten und Physiotherapeuten, sowie mit den Eltern und falls möglich mit dem Patienten ein realistisches und sinnvolles Therapieziel für die Behandlung mit BoNT anhand des Goal Attainment Scaling (GAS) [Palisano RJ, 1993, 152] beschlossen (für eine ausführlichere Beschreibung des GAS siehe Kapitel 1.5.3).

Die Nachuntersuchung wurde im Abstand von vier bis sechs Wochen zur Injektion nach dem Schema der Voruntersuchung durchgeführt. Hierbei erfolgte die Beurteilung des bei der Voruntersuchung festgelegten Therapieziels anhand des GAS durch die beteiligten Ärzte und Physiotherapeuten, sowie durch die Eltern. Ein erreichtes, übertroffenes bzw. weit übertroffenes Therapieziel wurde mit 0, +1 bzw. +2, ein nicht erreichtes bzw. teilweise erreichtes Therapieziel wurde mit -2 bzw. -1 bewertet. Für die statistische Analyse wurden die Therapieziele nach dem GAS dichotomisiert. Dabei wurden die Bewertungen 0, +1 und +2 als

erreichtes Therapieziel und die Bewertungen -2 und -1 als nicht erreichtes Therapieziel zusammengefaßt.

3.3 Datenbearbeitung und statistische Analyse

3.3.1 Grundlagen der Datenerfassung und -bearbeitung

Die in den Behandlungsprotokollen dokumentierten Daten der einzelnen Therapierunden wurden in einer Datenbank (Access, Microsoft®) erfasst. Diese Datenbank beinhaltet alle Untersuchungsergebnisse der im Zeitraum von 01/2003 bis 11/2005 in der Botulinumtoxin-Sprechstunde des Dr.v.Hauerschen Kinderspitals in München behandelten Patienten. Es wurden patientenspezifische und klinische Parameter sowie Informationen zur Behandlung mit BoNT und der Vor- und Nachuntersuchungen in der Datenbank aufgeführt.

Parameter	Beschreibung
Patienteninformation	Name Geburtsdatum Geschlecht Diagnose Art der Bewegungsstörung und Seitenbeteiligung GMFCS-Stufe
Daten der Vor- und Nachuntersuchungen	untere Extremität obere Extremität Speicheldrüsen
Injektionsprotokoll	Datum der Injektion Präparat Therapielevel Muskel Körperseite Dosierung
Goal Attainment Scaling	festgelegtes Therapieziel Bewertung des Therapieziels durch den behandelnden Arzt, den Physiotherapeuten, die Eltern und ggf. den Patienten
weitere Parameter	Nebenwirkungen Hilfsmittel weitere Therapien Medikamente

Tab. 9: Übersicht über die wichtigsten Parameter der Datenbank

Für diese Arbeit wurden Abfragen mit Hilfe der Access-Datenbank erstellt, die sich neben den patientenbezogenen Informationen, wie z.B. Name, Geburtsdatum, Diagnose, vor allem auf folgende Informationen der unteren Extremität

konzentrierten: die Untersuchungsergebnisse des Ashworth- und des Tardieu-Tests, das GAS, sowie die Daten des Injektionsprotokolls zu injizierten Muskeln und der jeweiligen Dosierung. Zur weiteren Bearbeitung und Auswertung der Daten wurden die Abfragen der Access-Datenbank in eine Excel-Datenbank übertragen und auf die Vollständigkeit der Therapierunden im Hinblick auf die Untersuchungsergebnisse überprüft.

Bei der Datenanalyse wurden nur Therapierunden verwendet, deren Vor- und Nachuntersuchung jeweils in einem Abstand von maximal 60 Tagen zum Injektionstermin stattgefunden hatten. Es konnten nur vollständige Wertepaare der MAS und der MTS ausgewertet werden. Vollständige Wertepaare bezeichnen die sich entsprechenden Untersuchungsdaten dieser Skalen der Vor- und Nachuntersuchung für Muskeln bzw. Muskelgruppen der unteren Extremität, die im Rahmen der Therapierunde tatsächlich mit BoNT behandelt worden waren. In Tabelle 8 (Kapitel 3.2.1) sind die drei Bereiche der unteren Extremität, welche in dieser Arbeit betrachtet wurden, sowie die zu jedem Bereich dazugehörigen Muskeln aufgeführt. Damit eine Therapierunde bei der Auswertung berücksichtigt wurde, mußte mindestens ein vollständiges Wertepaar entweder von der MAS oder der MTS für mindestens einen der drei Bereiche der unteren Extremität (Sprunggelenk, Kniegelenk, Knieabstand), sowie die Bewertung des Therapieziels durch den behandelnden Arzt anhand des GAS vorhanden sein.

Nach Durchsicht der Excel-Datenbank wurden alle Datensätze, deren Vor- und Nachuntersuchung einen größeren Abstand als 60 Tage zum Injektionstermin aufwiesen, sowie unvollständige Datensätze im Hinblick auf die MAS und MTS oder das GAS entfernt.

Um die Stärke des Zusammenhangs zwischen den anhand der MAS und MTS dokumentierten Untersuchungsergebnissen und dem Erreichen des festgelegten Therapieziels zu zeigen, wurden die Daten dieser beiden Skalen für die Vor- und der Nachuntersuchungen einander gegenübergestellt. Es wurden für die MAS und die MTS voneinander unabhängige Tabellen erstellt, welche die Daten für die drei Bereiche (Sprunggelenk, Kniegelenk, Knieabstand), aufgeteilt nach rechter und linker Extremität, beinhalteten. Anhand der Gegenüberstellung der Daten in diesen Tabellen konnte man zeigen, ob es im Verlauf einer Therapierunde zu einer Verbesserung oder Verschlechterung oder keiner Veränderung der Untersuchungsergebnisse gekommen war.

3.3.2 Datenbearbeitung der modifizierten Ashworth-Skala

Bei der modifizierten Ashworth-Skala (MAS) handelt es sich um eine 5-stufige Bewertungsskala des Muskeltonus. Im unteren Bereich der Bewertungsskala befinden sich die günstigeren und im höheren Bereich der Skala dementsprechend die weniger günstigen Resultate bezogen auf eine Erhöhung des Muskeltonus (siehe auch Tabelle 2, Kapitel 1.5.1). Niedrigere Werte auf der MAS bei der Nachuntersuchung zeigten somit im direkten Vergleich zu den Werten der Voruntersuchung eine Verbesserung und höhere Werte entsprechend eine Verschlechterung des Muskeltonus an. Gleichbleibende Werte deuteten auf keine Veränderung hin. Diese Änderungen zwischen den Werten der MAS der Vor- und Nachuntersuchung wurden als Stufendifferenz dokumentiert, wobei eine negative Stufendifferenz eine Verbesserung, eine positive Stufendifferenz eine Verschlechterung und eine nicht vorhandene Stufendifferenz keine Veränderung des Muskeltonus darstellte.

Für die spätere statistische Auswertung wurde ein MAS-Score gebildet. Dazu wurden für die drei untersuchten Bereiche jeweils die Stufendifferenzwerte der rechten und der linken Extremität nebeneinander aufgeführt. Beidseits behandelte Patienten wiesen Werte für beide Extremitäten auf. Für die Erstellung des Scores wurde hierbei der Mittelwert der Stufendifferenzen der rechten und der linken Extremität gebildet. Bei einseitig behandelten Patienten stellte der Wert der Stufendifferenz der rechten bzw. der linken Extremität den Score dar. Entsprechend der vorher berechneten Stufendifferenzen deuteten negative Scores auf eine Verbesserung, positive Scores auf eine Verschlechterung und der Score „0“ auf keine Veränderung bezogen auf die Untersuchungsergebnisse des modifizierten Ashworth-Tests hin.

Bei beidseits behandelten Patienten konnte in seltenen Fällen der mittlere Score der rechten und der linken Extremität bei unterschiedlichem Ansprechen auf die Therapie geringer ausfallen als der Wert der Stufendifferenz der besseren Extremität dieses Patienten. Da es aber nur um die Qualität (Verbesserung, Verschlechterung oder keine Veränderung) und nicht die Quantität der Veränderung ging und solche Fälle zudem nicht so häufig vorkamen, hatte diese Tatsache keine wesentliche Auswirkung auf die Ergebnisse dieser Arbeit.

Die Scores der MAS für die drei untersuchten Bereiche wurden mit der der jeweiligen Therapierunde zugehörigen Bewertung des Therapieziels nach dem

GAS und der jeweiligen Einstufung nach dem GMFCS in einer Tabelle gegenübergestellt. Bei der statistischen Auswertung wurde die Stärke des Zusammenhangs zwischen der Bewertung nach dem GAS und den MAS-Scores betrachtet. Die Analyse wurde zunächst mit den zusammengefaßten MAS-Scores aller drei Bereiche (Sprunggelenk, Kniegelenk und Knieabstand) und dann jeweils für die MAS-Scores der drei Bereiche einzeln durchgeführt. Schließlich wurden alle MAS-Daten anhand der Einstufung nach dem GMFCS in zwei Gruppen, GMFCS I-III und GMFCS IV-V, aufgeteilt. In diesen Untergruppen wurde ebenfalls jeweils eine Analyse für die MAS-Scores des Sprunggelenks, des Kniegelenks und des Knieabstands durchgeführt.

3.3.3 Datenbearbeitung der modifizierten Tardieu-Skala

Mit Hilfe der modifizierten Tardieu-Skala (MTS) kann man ebenfalls eine Muskeltonuserhöhung im spastischen Muskel beurteilen. Im Gegensatz zur modifizierten Ashworth-Skala (MAS) wird bei der Untersuchung jedoch die Geschwindigkeit der Bewegung berücksichtigt (siehe auch Kapitel 1.5.2).

Bei der Datenbearbeitung der Ergebnisse der MTS wurden die Werte für den Bereich des Sprunggelenks und des Kniegelenks getrennt von den Werten für den Bereich des Knieabstands bearbeitet, da es sich beim Sprung- und Kniegelenk um Winkelgrößen und beim Knieabstand um Abstandsmessungen handelte.

Beim Sprung- und Kniegelenk wurden die Winkelgrößen, die bei der schnellen Geschwindigkeit gemessen wurden, verwendet, da diese am besten die Dynamik im jeweils untersuchten Muskel widerspiegeln. Die bei der Vor- und Nachuntersuchung gemessenen Winkelgrößen wurden einander gegenübergestellt. Durch Subtraktion der Winkelgrößen der Voruntersuchung von den Winkelgrößen der Nachuntersuchung konnte eine quantitative Veränderung der Muskeldynamik im Therapieverlauf gezeigt werden. Da die Winkelmessungen beim Sprunggelenk in einer anderen Art und Weise erfolgten als beim Kniegelenk (vgl. Therapieevaluation, Kapitel 3.2.2) kam es bei den Ergebnissen zu folgenden Unterschieden: beim Sprunggelenk deuteten positive Winkeldifferenzen auf eine Verbesserung und negative Winkeldifferenzen auf eine Verschlechterung hin. Beim Kniegelenk hingegen zeigten negative Winkeldifferenzen eine Verbesserung und positive Winkeldifferenzen eine Verschlechterung an. Für eine einheitliche

Darstellung der Verbesserung bzw. Verschlechterung der Untersuchungsergebnisse beim Sprung- und Kniegelenk, wurde daher bei den Winkeldifferenzen des Kniegelenks eine Vorzeichenumkehr durchgeführt.

Für die spätere statistische Auswertung wurde auch bei der MTS ein Score gebildet. Entsprechend dem MAS-Score wurden für das Sprung- bzw. Kniegelenk jeweils die Winkeldifferenzen der rechten und der linken Extremität nebeneinander aufgeführt. Bei beidseits behandelten Patienten wurde der Mittelwert der Winkeldifferenzen gebildet und dieser als Score verwendet. Bei einseitig behandelten Patienten stellte die Winkeldifferenz der rechten bzw. der linken Extremität den Score dar. Beim Sprung- und beim Kniegelenk stellten positive Scores $> +5$ eine Verbesserung und negative Scores < -5 eine Verschlechterung bezogen auf das Untersuchungsergebnis dar. Das Intervall von -5 bis $+5$ wurde als der Bereich, der keine Veränderung anzeigte, festgelegt.

Bei beidseits behandelten Patienten konnte in seltenen Fällen der mittlere Score der rechten und der linken Extremität bei unterschiedlichem Ansprechen auf die Therapie geringer ausfallen als der Wert der Winkeldifferenz der besseren Extremität dieses Patienten. Da es aber, wie schon bei der Datenbearbeitung der MAS beschrieben, nur um die Qualität (Verbesserung, Verschlechterung oder keine Veränderung) und nicht die Quantität der Veränderung ging und solche Fälle zudem nicht so häufig vorkamen, hatte diese Tatsache keine wesentliche Auswirkung auf die Ergebnisse dieser Arbeit.

Beim Knieabstand in Flexion und in Extension wurde das Verhältnis der zwischen langsamer und schneller Geschwindigkeit gemessenen Differenz der Abstandswerte zum Abstandswert, der bei langsamer Geschwindigkeit gemessen wurde, berechnet. Die Größe dieses Verhältnisses wies auf eine mögliche Dynamik der an der Bewegung beteiligten Muskeln hin. Die für die Untersuchung in Flexion und in Extension berechneten Abstandsverhältnisse der Vor- und Nachuntersuchung wurden einander jeweils gegenübergestellt. Durch Subtraktion der Abstandsverhältnisse der Voruntersuchung von den Abstandsverhältnissen der Nachuntersuchung konnte eine quantitative Veränderung der Muskeldynamik im Therapieverlauf gezeigt werden. Hierbei zeigten sowohl für die Flexion als auch für die Extension negative Differenzen eine Verbesserung und positive Differenzen eine Verschlechterung an.

Da es beim Knieabstand der MTS jeweils für die Flexion und die Extension nur einen Wert gab, egal ob der Patient ein- oder beidseits behandelt worden war,

stellte die Differenz der Verhältnisse gleichzeitig den MTS-KA-Score für den Knieabstand dar. Negative Scores < -10 deuteten auf eine Verbesserung und positive Scores $> +10$ auf eine Verschlechterung bezogen auf das Untersuchungsergebnis hin. Das Intervall von -10 bis $+10$ wurde als der Bereich der keine Veränderung anzeigte, festgelegt.

Entsprechend den Scores der MAS wurden die Scores der MTS für die drei untersuchten Bereiche mit der der jeweiligen Therapierunde zugehörigen Bewertung des Therapieziels nach dem GAS und der jeweiligen Einstufung nach dem GMFCS in einer Tabelle gegenübergestellt. Bei der statistischen Auswertung wurde auch hier die Stärke des Zusammenhangs zwischen der Bewertung nach dem GAS und den MTS-Scores betrachtet. Die Analyse wurde zunächst mit den zusammengefaßten MTS-Scores aller drei Bereiche (Sprunggelenk, Kniegelenk und Knieabstand in Flexion und Extension) und dann jeweils für die MTS-Scores der drei Bereiche einzeln durchgeführt. Schließlich wurden alle MTS-Daten anhand der Einstufung nach dem GMFCS in zwei Gruppen, GMFCS I-III und GMFCS IV-V, aufgeteilt. In diesen Untergruppen wurde ebenfalls jeweils eine Analyse für die MTS-Scores des Sprunggelenks, des Kniegelenks und des Knieabstands (in Flexion und Extension) durchgeführt.

3.3.4 Statistische Analyse

Sämtliche Analysen wurden mit SPSS 14.0 (SPSS® Inc., Chicago Illinois) durchgeführt. Sämtliche Erhebungsmerkmale wurden anhand Skalen adäquater Lage- und Streuungsmerkmale beschrieben. Die Stärke des Zusammenhangs zwischen dem klinischem Urteil des Goal Attainment Scaling (GAS) und den Ergebnissen der modifizierten Ashworth-Skala (MAS) bzw. modifizierten Tardieu-Skala (MTS) wurden anhand von Odds Ratios quantifiziert und mit einem 95%-Konfidenzintervall angegeben. Für die statistische Analyse wurden sowohl die Scores der klinischen Urteile der MAS und der MTS als auch die Bewertung nach dem GAS folgendermaßen dichotomisiert:

- modifizierte Ashworth-Skala (Sprunggelenk, Kniegelenk, Knieabstand)
 - 1** Verbesserung: alle MAS-Scores < 0
 - 0** Keine Veränderung/ Verschlechterung: alle MAS-Scores ≥ 0

- modifizierte Tardieu-Skala (Sprunggelenk, Kniegelenk)
 - 1** Verbesserung: alle MTS-Scores $> +5$
 - 0** Keine Veränderung/ Verschlechterung: alle MTS-Scores $\leq +5$

- modifizierte Tardieu-Skala (Knieabstand in Flexion und Extension)
 - 1** Verbesserung: alle MTS-KA-Scores < -10
 - 0** Keine Veränderung/ Verschlechterung: alle MTS-KA-Scores ≥ -10

- Goal Attainment Scaling
 - 1** Ziel erreicht: GAS $\rightarrow 0, +1$ und $+2$
 - 0** Ziel nicht erreicht: GAS $\rightarrow -1$ und -2

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Patienten

Im Zeitraum von 01/2003 bis 11/2005 wurden 140 Patienten in insgesamt 350 Behandlungssitzungen in der Botulinumtoxin-Sprechstunde des Dr.v.Haunerschen Kinderspitals in München mit Botulinumtoxininjektionen behandelt. Aus dieser gesamten Anzahl an Patienten haben 115 Patienten in 275 Behandlungssitzungen Botulinumtoxininjektionen in die untere Extremität erhalten.

Die Daten dieser Patienten wurden auf den maximalen Abstand von 60 Tagen zwischen den Untersuchungsterminen und der jeweiligen Injektion und auf die Vollständigkeit der Therapierunden, d.h. das Vorhandensein einer Injektion von Muskeln der unteren Extremität mit Botulinumtoxin (BoNT) mit der jeweiligen Vor- und Nachuntersuchung, retrospektiv überprüft.

Es konnten 68 [49%] Patienten, davon 43 Jungen und 25 Mädchen, mit insgesamt 106 [30%] Behandlungssitzungen identifiziert werden, bei denen jeweils eine Vor- und eine Nachuntersuchung im Abstand von jeweils maximal 60 Tagen zum Injektionstermin durchgeführt, sowie Untersuchungsergebnisse für mindestens einen der drei in dieser Arbeit betrachteten Bereiche der unteren Extremität (Sprunggelenk, Kniegelenk und Knieabstand) dokumentiert worden waren. Die Muskeln, welche diesen untersuchten Bereichen entsprachen (vergleiche Tabelle 8, Kapitel 3.2.1), mußten in derselben Therapierunde mit einer Botulinumtoxininjektion behandelt worden sein. Diese Kinder wurden wegen ihrer Erkrankung an einer spastischen Bewegungsstörung behandelt. Dabei gab es 42 Patienten mit Tetraparesen, 23 Patienten mit Hemiparesen, sowie 3 Patienten mit anderen Diagnosen (Dystonie, Hereditäre Paraplegie).

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Therapie durchschnittlich 5,6 Jahre (Range: 1,5 - 19 Jahre) alt. Nach der, bei jedem Patienten für jede Behandlungssitzung erneut durchgeführten Evaluation anhand der Gross Motor Function Classification System (GMFCS) lagen bei insgesamt 106 Behandlungssitzungen bei 44 Patienten die Stufe I, bei 26 Patienten die Stufe II, bei 18 Patienten die Stufe III, bei 16 Patienten die Stufe IV und bei 2 Patienten die Stufe V vor.

Es wurden 61 Patienten in 97 Behandlungssitzungen mit dem BoNT/A-Präparat Botox® mit einer durchschnittlichen Dosis von 16 U/kg Körpergewicht (Range: 2 – 32 U/ kg Körpergewicht) und 7 Patienten in 9 Behandlungssitzungen

mit dem BoNT/A-Präparat Dysport® mit einer durchschnittlichen Dosis von 29 U/kg Körpergewicht (Range: 22 – 40 U/ kg Körpergewicht) behandelt. Die mittlere applizierte Gesamtdosis pro Behandlungssitzung betrug für Botox® 289 U (Range: 50 – 620 U) und für Dysport® 601 U (Range: 450 – 880 U).

Es wurden 31 Single-Level-, 39 Bi-Level- und 36 Multi-Levelbehandlungen durchgeführt, wobei sich diese Bezeichnungen nur auf die Gelenkebenen des Sprung-, Knie- und Hüftgelenks beziehen und daher keine Aussage über eine gleichzeitige Behandlung der oberen Extremität machen.

gesamt	Patienten	n= 68
	Behandlungssitzungen	n= 106
Alter	5,6 Jahre (1,5-19 Jahre)	
Geschlecht	männlich	n= 43
	weiblich	n= 25
Botox®	Patienten	n= 61
	Behandlungssitzungen	n= 97
	mittlere Dosis pro Behandlung gesamt	289 U (50-620 U)
	pro kg Körpergewicht	16 U/kg KG (2-32 U/kg KG)
Dysport®	Patienten	n= 7
	Behandlungssitzungen	n= 9
	mittlere Dosis pro Behandlung gesamt	601 U (450-880 U)
	pro kg Körpergewicht	29 U/kg KG (22-40 U/kg KG)
Behandlungslevel	Single-Level	n= 31
	Bi-Level	n= 39
	Multi-Level	n= 36
GMFCS	Stufe I	n= 44
	Stufe II	n= 26
	Stufe III	n= 18
	Stufe IV	n= 16
	Stufe V	n= 2

Tab. 10: Beschreibung des Patientenkollektivs

Die pro Behandlungssitzung und Extremität mittlere applizierte Dosis für die einzelnen Muskeln, sowie die mittlere Dosis der einzelnen Muskeln pro Kilogramm Körpergewicht sind in der Tabelle 11 für das BoNT/A-Präparat Botox® und in der Tabelle 12 für das BoNT/A-Präparat Dysport® aufgeführt.

	Anzahl der behandelten Extremitäten	mittlere Dosis pro Behandlung und Extremität für jeweiligen Muskel (U)	mittlere Dosis für jeweiligen Muskel pro kg Körpergewicht (U)
--	--	---	--

Sprunggelenk

M. gastrocnemius	145	55 (15-120)	3,2 (0,8-6,4)
M. tibialis posterior	24	33 (15-70)	2,2 (1,1-3,6)
M. soleus	54	39 (10-100)	2,2 (0,8-5,6)

Kniegelenk

Mediale ischiocrurale Muskulatur	129	51 (18-100)	2,9 (1,2-6,0)
Laterale ischiocrurale Muskulatur	8	29 (20-45)	1,5 (1,0-3,0)

Knieabstand

M. adductor longus	35	37 (15-70)	2,3 (1,0-4,1)
M. gracilis	40	39 (18-80)	2,5 (1,5-5,3)
Mediale ischiocrurale Muskulatur	129	51 (18-100)	2,9 (1,2-6,0)

Tab. 11: Botox® - mittlere applizierte Dosis für die einzelnen Muskeln

	Anzahl der behandelten Extremitäten	mittlere Dosis pro Behandlung und Extremität für jeweiligen Muskel (U)	mittlere Dosis für jeweiligen Muskel pro kg Körpergewicht (U)
--	--	---	--

Sprunggelenk

M. gastrocnemius	11	286 (200-460)	13,5 (8,0-18,4)
M. tibialis posterior	4	150 (120-220)	7,6 (4,6-10,0)
M. soleus	8	141 (65-220)	6,5 (3,5-10,5)

Kniegelenk

Mediale ischiocrurale Muskulatur	4	84 (65-100)	4,6 (3,5-5,0)
Laterale ischiocrurale Muskulatur	n.a.	n.a.	n.a.

Knieabstand

M. adductor longus	n.a.	n.a.	n.a.
M. gracilis	n.a.	n.a.	n.a.
Mediale ischiocrurale Muskulatur	4	84 (65-100)	4,6 (3,5-5,0)

Tab. 12: Dysport® - mittlere applizierte Dosis für die einzelnen Muskeln

4.2 Allgemeine Ergebnisse

Bei der Datenanalyse konnten insgesamt 371 vollständige Wertepaare für die Vor- und Nachuntersuchungen identifiziert werden, für die ein MAS- bzw. MTS-Score gebildet werden konnte. Diese teilten sich auf in 170 Scores für die modifizierte Ashworth-Skala (MAS) und 201 Scores für die modifizierte Tardieu-Skala (MTS). Die für diese beiden Therapieevaluationinstrumente erhobenen Ergebnisse werden in den beiden folgenden Kapiteln genauer beschrieben.

Die Bewertung des Therapieziels nach dem Goal Attainment Scaling (GAS) wurde bei jeder Behandlungssitzung einmal festgelegt, so daß sich insgesamt 106 Werte für das GAS ergaben. Gemäß der in Tabelle 4 (Kapitel 1.5.3) dargestellten Bewertung nach dem GAS wurden die Therapierunden 5 mal mit GAS (-2), 44 mal mit GAS (-1), 55 mal mit GAS (0) und 2 mal mit GAS (1) bewertet. GAS (2) wurde kein einziges Mal als Bewertung vergeben (Abb.2).

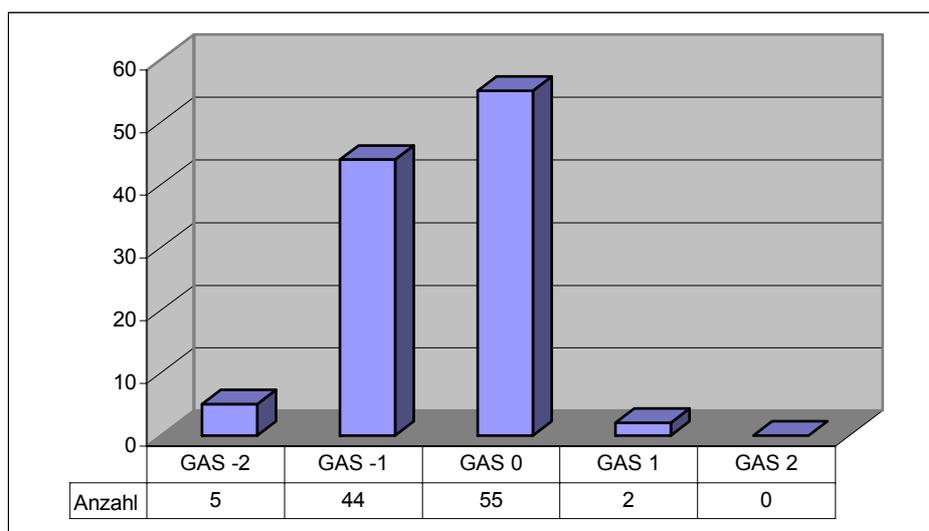


Abb. 2: Graphische Darstellung der Bewertungen nach dem GAS

Nach der in Kapitel 3.2.2 beschriebenen Dichotomisierung der Therapieziele des GAS in die Gruppen „Therapieziel erreicht“ (GAS 0, +1 und +2) und „Therapieziel nicht erreicht“ (GAS -2 und -1) wurde somit in 57 (54%) Behandlungssitzungen das Therapieziel erreicht und in 49 (46%) Behandlungssitzungen das Therapieziel nicht erreicht.

4.3 Ergebnisse der modifizierten Ashworth-Skala

Die insgesamt 170 Scores der MAS teilten sich auf in 82 Scores für das Sprunggelenk, 65 Scores für das Kniegelenk und 23 Scores für den Knieabstand. Die weitere Aufteilung nach der Einstufung nach dem GMFCS ergab in der Gruppe GMFCS I-III insgesamt 137 Scores (81%), die weiter in 72 Scores für das Sprunggelenk, 52 Scores für das Kniegelenk und 13 Scores für den Knieabstand unterteilt waren. In der Gruppe GMFCS IV-V gab es insgesamt 33 Scores (19%), die weiter in 10 Scores für das Sprunggelenk, 13 Scores für das Kniegelenk und 10 Scores für den Knieabstand unterteilt waren (Abb.3).

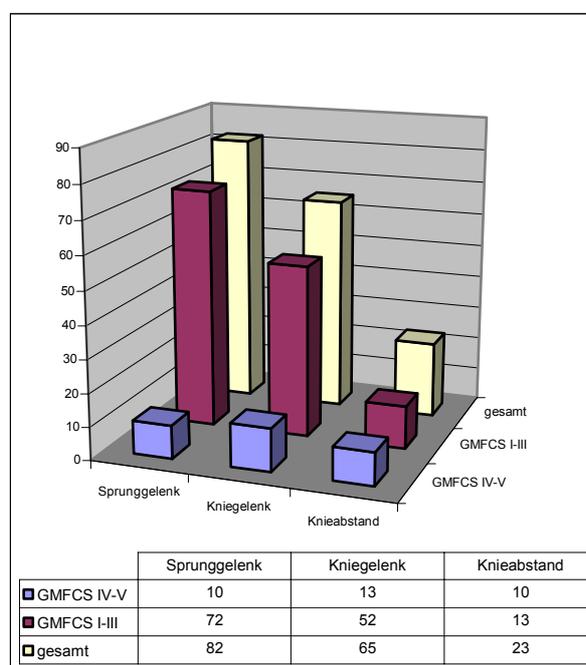


Abb. 3: Graphische Darstellung der MAS-Scores

In Abbildung 4 sind die einzelnen Vierfeldertafeln aufgeführt, die als Grundlage für die Berechnung der Stärke des Zusammenhangs zwischen den MAS-Scores und der Bewertung nach dem GAS dienen. Entsprechend der im Kapitel 3.3.4 aufgeführten Dichotomisierung der Daten der MAS und des GAS bedeutet „MAS 1“ eine Verbesserung und „MAS 0“ keine Veränderung bzw. eine Verschlechterung der Untersuchungsergebnisse im Vergleich zur Voruntersuchung. „GAS 1“ steht für ein erreichtes Ziel, „GAS 0“ hingegen für ein nicht erreichtes Ziel.

In der ersten Vierfeldertafel sind die gesamten Daten für die MAS zusammengefaßt. In den folgenden Vierfeldertafeln (Nummer 2-10) wurden die Daten jeweils in die drei Ebenen (Sprunggelenk, Kniegelenk und Knieabstand) unterteilt. Die Vierfeldertafeln 2-4 beruhen hierbei auf den Gesamtdaten für die MAS. Diese Gesamtdaten wurden zusätzlich je nach dem Schweregrad der Behinderung der Patienten in die beiden Untergruppen GMFCS I-III und GMFCS IV-V aufgeteilt. Die Vierfeldertafeln 5-7 zeigen die Daten der Untergruppe GMFCS I-III und die Vierfeldertafeln 8-10 die Daten der Untergruppe GMFCS IV-V.

MAS (gesamt)

1				
MAS gesamt				
MAS				
		0	1	
GAS	0	49	24	73
	1	52	45	97
		101	69	170

OR 1,767 (95% KI: 0,940-3,320;
p= 0,084)

MAS (Sprunggelenk, Kniegelenk, Knieabstand)

2				
MAS Sprunggelenk				
MAS				
		0	1	
GAS	0	26	13	39
	1	27	16	43
		53	29	82

OR 1,185 (95% KI: 0,478-2,940;
p= 0,818)

3				
MAS Kniegelenk				
MAS				
		0	1	
GAS	0	17	7	24
	1	20	21	41
		37	28	65

OR 2,550 (95% KI: 0,873-7,451 ;
p= 0,120)

4				
MAS Knieabstand (Flex.)				
MAS				
		0	1	
GAS	0	6	4	10
	1	5	8	13
		11	12	23

OR 2,400 (95% KI: 0,444-12,980 ;
p= 0,414)

MAS GMFCS I-III (Sprunggelenk, Kniegelenk, Knieabstand)

5				
MAS Sprunggelenk (GMFCS I-III)				
MAS				
		0	1	
GAS	0	24	11	35
	1	23	14	37
		47	25	72

OR 1,328 (95% KI: 0,501-3,521;
p= 0,626)

6				
MAS Kniegelenk (GMFCS I-III)				
MAS				
		0	1	
GAS	0	13	6	19
	1	16	17	33
		29	23	52

OR 2,302 (95% KI: 0,705-7,522;
p= 0,247)

7				
MAS Knieabstand (Flex.) (GMFCS I-III)				
MAS				
		0	1	
GAS	0	3	2	5
	1	4	4	8
		7	6	13

OR 1,500 (95% KI: 0,156-14,420;
p= 1,000)

MAS GMFCS IV-V (Sprunggelenk, Kniegelenk, Knieabstand)

8	MAS Sprunggelenk (GMFCS IV-V)	9	MAS Kniegelenk (GMFCS IV-V)	10	MAS Knieabstand (Flex.) (GMFCS IV-V)																																																																					
<table border="1"> <tr><td colspan="3" style="text-align: center;">MAS</td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">GAS</td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">4</td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">6</td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">10</td></tr> </table>		MAS				0	1		GAS	0	1			2	2	4		4	2	6		6	4	10	<table border="1"> <tr><td colspan="3" style="text-align: center;">MAS</td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">GAS</td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">5</td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">8</td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">8</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">13</td></tr> </table>		MAS				0	1		GAS	0	1			4	1	5		4	4	8		8	5	13	<table border="1"> <tr><td colspan="3" style="text-align: center;">MAS</td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">GAS</td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">5</td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">5</td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">10</td></tr> </table>		MAS				0	1		GAS	0	1			3	2	5		1	4	5		4	6	10
MAS																																																																										
	0	1																																																																								
GAS	0	1																																																																								
	2	2	4																																																																							
	4	2	6																																																																							
	6	4	10																																																																							
MAS																																																																										
	0	1																																																																								
GAS	0	1																																																																								
	4	1	5																																																																							
	4	4	8																																																																							
	8	5	13																																																																							
MAS																																																																										
	0	1																																																																								
GAS	0	1																																																																								
	3	2	5																																																																							
	1	4	5																																																																							
	4	6	10																																																																							
OR 0,500 (95% KI: 0,037-6,683; p= 1,000)		OR 4,000 (95% KI: 0,299-53,468; p= 0,565)		OR 6,000 (95% KI: 0,354-101,568; p= 0,524)																																																																						

Abb. 4: Vierfeldertafeln 1 - 10 für die modifizierte Ashworth-Skala

Die Informationen aus diesen Vierfeldertafeln, zum einen bezogen auf das Ansprechen auf die Therapie im Abbild des GAS und zum anderen bezogen auf die Verbesserung der Ergebnisse im Abbild der MAS, sind in Tabelle 13 dargestellt.

	Im Abbild des GAS sprechen A von B (C%) auf die Therapie an			Im Abbild des MAS zeigen X von Y (Z%) eine Verbesserung des Untersuchungsergebnisses		
	A	B	C	X	Y	Z
MAS gesamt	97	170	57%	69	170	41%
MAS Sprunggelenk	43	82	52%	29	82	35%
MAS Kniegelenk	41	65	63%	28	65	43%
MAS Knieabstand Flexion	13	23	57%	12	23	52%
MAS GMFCS I-III						
MAS Sprunggelenk	37	72	51%	25	72	35%
MAS Kniegelenk	33	52	63%	23	52	44%
MAS Knieabstand Flexion	8	13	62%	6	13	46%
MAS GMFCS IV-V						
MAS Sprunggelenk	6	10	60%	4	10	40%
MAS Kniegelenk	8	13	62%	5	13	38%
MAS Knieabstand Flexion	5	10	50%	6	10	60%

Tab. 13: Modifizierte Ashworth-Skala – Therapieansprechrates im Abbild des Goal Attainment Scaling und Verbesserungsrate im Abbild der modifizierten Ashworth-Skala

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung, d.h. die Odds Ratio (OR) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert, für die Berechnung der Stärke des Zusammenhangs zwischen den Scores der MAS und der jeweiligen Bewertung nach dem GAS sind noch einmal übersichtlich in der Tabelle 14 zusammengefasst.

	OR	95% KI	p
MAS gesamt	1,77	0,94-3,32	0,08
MAS Sprunggelenk	1,19	0,48-2,94	0,82
MAS Kniegelenk	2,55	0,87-7,45	0,12
MAS Knieabstand Flexion	2,40	0,44-12,98	0,41
<i>MAS GMFCS I-III</i>			
MAS Sprunggelenk	1,33	0,50-3,52	0,63
MAS Kniegelenk	2,30	0,71-7,52	0,25
MAS Knieabstand Flexion	1,50	0,16-14,42	1,00
<i>MAS GMFCS IV-V</i>			
MAS Sprunggelenk	0,50	0,04-6,68	1,00
MAS Kniegelenk	4,00	0,30-53,47	0,57
MAS Knieabstand Flexion	6,00	0,35-101,57	0,52

Tab. 14: Modifizierte Ashworth-Skala - Ergebnisse der statistischen Auswertung

4.4 Ergebnisse der modifizierten Tardieu-Skala

Die insgesamt 201 Scores der MTS teilten sich auf in 85 Scores für das Sprunggelenk, 65 Scores für das Kniegelenk und 16 Scores für den Knieabstand in Flexion, sowie 35 Scores für den Knieabstand in Extension. Die weitere Aufteilung nach der Einstufung nach dem GMFCS ergab in der Gruppe GMFCS I-III insgesamt 159 Scores (79%), die weiter in 74 Scores für das Sprunggelenk, 52 Scores für das Kniegelenk und 7 Scores für den Knieabstand in Flexion, sowie 26 Scores für den Knieabstand in Extension unterteilt waren. In der Gruppe GMFCS IV-V gab es insgesamt 42 Scores (21%), die weiter in 11 Scores für das Sprunggelenk, 13 Scores für das Kniegelenk und 9 Scores für den Knieabstand in Flexion, sowie 9 Scores für den Knieabstand in Extension unterteilt waren (Abb.5).

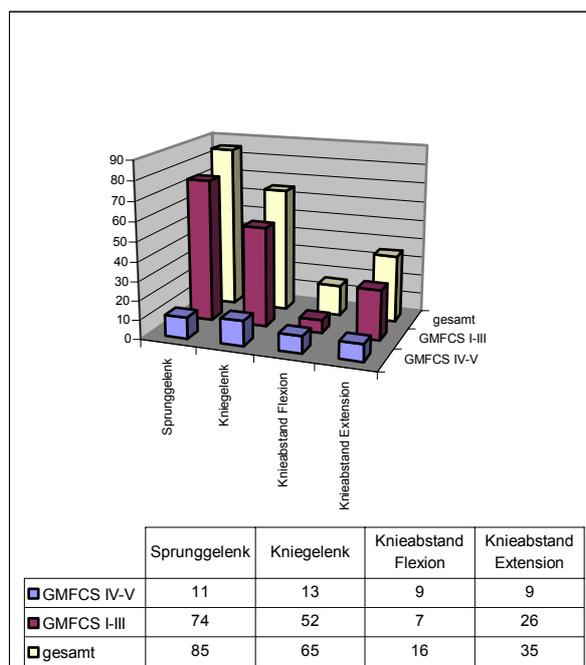


Abb. 5: Graphische Darstellung der MTS-Scores

In Abbildung 6 sind die einzelnen Vierfeldertafeln aufgeführt, die als Grundlage für die Berechnung der Stärke des Zusammenhangs zwischen den MTS-Scores und der Bewertung nach dem GAS dienen. Entsprechend der im Kapitel 3.3.4 aufgeführten Dichotomisierung der Daten der MTS und des GAS bedeutet „MTS 1“ eine Verbesserung und „MTS 0“ keine Veränderung bzw. eine Verschlechterung der Untersuchungsergebnisse im Vergleich zur Voruntersuchung. „GAS 1“ steht für ein erreichtes Ziel, „GAS 0“ hingegen für ein nicht erreichtes Ziel.

In der Vierfeldertafel Nummer 11 sind die gesamten Daten für die MTS zusammengefaßt. In den folgenden Vierfeldertafeln (Nummer 12-20b) wurden die Daten jeweils in die drei Ebenen (Sprunggelenk, Kniegelenk und Knieabstand [in Flexion und Extension]) unterteilt. Die Vierfeldertafeln 12-14b beruhen hierbei auf den Gesamtdaten für die MTS. Diese Gesamtdaten wurden zusätzlich je nach dem Schweregrad der Behinderung der Patienten in die beiden Untergruppen GMFCS I-III und GMFCS IV-V aufgeteilt. Die Vierfeldertafeln 15-17b zeigen die Daten der Untergruppe GMFCS I-III und die Vierfeldertafeln 18-20b die Daten der Untergruppe GMFCS IV-V.

MTS (gesamt)

11				
MTS gesamt				
MTS				
		0	1	
GAS	0	45	41	86
	1	59	56	115
		104	97	201

OR 1,042 (95% KI: 0,596-1,822;
p= 1,000)

MTS (Sprunggelenk, Kniegelenk, Knieabstand [Flexion, Extension])

12				
MTS Sprunggelenk				
MTS				
		0	1	
GAS	0	27	15	42
	1	27	16	43
		54	31	85

OR 1,067 (95% KI: 0,441-2,581;
p= 1,000)

13				
MTS Kniegelenk				
MTS				
		0	1	
GAS	0	10	16	26
	1	15	24	39
		25	40	65

OR 1,000 (95% KI: 0,361-2,773;
p= 1,000)

14a				
MTS Knieabstand (Flex.)				
MTS-KA				
		0	1	
GAS	0	1	5	6
	1	2	8	10
		3	13	16

OR 0,800 (95% KI: 0,057-11,298;
p= 1,000)

14b				
MTS Knieabstand (Ext.)				
MTS-KA				
		0	1	
GAS	0	7	5	12
	1	15	8	23
		22	13	35

OR 0,747 (95% KI: 0,178-3,129;
p= 0,726)

MTS GMFCS I-III (Sprunggelenk, Kniegelenk, Knieabstand [Flexion, Extension])

15

MTS Sprunggelenk (GMFCS I-III)					
MTS					
		0	1		
GAS	0	25	12	37	
	1	23	14	37	
		48	26	74	

OR 1,268 (95% KI: 0,487-3,301; p= 0,808)

16

MTS Kniegelenk (GMFCS I-III)					
MTS					
		0	1		
GAS	0	9	12	21	
	1	12	19	31	
		21	31	52	

OR 1,188 (95% KI: 0,385-3,664; p= 0,781)

17a

MTS Knieabstand (Flex.) (GMFCS I-III)					
MTS-KA					
		0	1		
GAS	0	0	3	3	
	1	1	3	4	
		1	6	7	

OR n.a. (95% KI: n.a.; p= 1,000)

17b

MTS Knieabstand (Ext.) (GMFCS I-III)					
MTS-KA					
		0	1		
GAS	0	6	3	9	
	1	12	5	17	
		18	8	26	

OR 0,833 (95% KI: 0,147-4,723; p= 1,000)

MTS GMFCS IV-V (Sprunggelenk, Kniegelenk, Knieabstand [Flexion, Extension])

18

MTS Sprunggelenk (GMFCS IV-V)					
MTS					
		0	1		
GAS	0	2	3	5	
	1	4	2	6	
		6	5	11	

OR 0,333 (95% KI: 0,028-3,926; p= 0,567)

19

MTS Kniegelenk (GMFCS IV-V)					
MTS					
		0	1		
GAS	0	1	4	5	
	1	3	5	8	
		4	9	13	

OR 0,417 (95% KI: 0,030-5,708; p= 1,000)

20a

MTS Knieabstand (Flex.) (GMFCS IV-V)					
MTS-KA					
		0	1		
GAS	0	1	2	3	
	1	1	5	6	
		2	7	9	

OR 2,500 (95% KI: 0,100-62,605; p= 1,000)

20b

MTS Knieabstand (Ext.) (GMFCS IV-V)					
MTS-KA					
		0	1		
GAS	0	1	2	3	
	1	3	3	6	
		4	5	9	

OR 0,500 (95% KI: 0,028-8,952; p= 1,000)

Abb. 6: Vierfeldertafeln 11 – 20b für die modifizierte Tardieu-Skala

Die Informationen aus diesen Vierfeldertafeln, zum einen bezogen auf das Ansprechen auf die Therapie im Abbild des GAS und zum anderen bezogen auf die Verbesserung der Ergebnisse im Abbild der MTS, sind in Tabelle 15 dargestellt.

	Im Abbild des GAS sprechen A von B (C%) auf die Therapie an			Im Abbild des MTS zeigen X von Y (Z%) eine Verbesserung des Untersuchungsergebnisses		
	A	B	C	X	Y	Z
MTS gesamt	115	201	57%	97	201	48%
MTS Sprunggelenk	43	85	51%	31	85	36%
MTS Kniegelenk	39	65	60%	40	65	62%
MTS Knieabstand Flexion	10	16	63%	13	16	81%
MTS Knieabstand Extension	23	35	66%	13	35	37%
<i>MTS GMFCS I-III</i>						
MTS Sprunggelenk	37	74	50%	26	74	35%
MTS Kniegelenk	31	52	60%	31	52	60%
MTS Knieabstand Flexion	4	7	57%	6	7	86%
MTS Knieabstand Extension	17	26	65%	8	26	31%
<i>MTS GMFCS IV-V</i>						
MTS Sprunggelenk	6	11	55%	5	11	45%
MTS Kniegelenk	8	13	62%	9	13	69%
MTS Knieabstand Flexion	6	9	67%	7	9	78%
MTS Knieabstand Extension	6	9	67%	5	9	56%

Tab. 15: Modifizierte Tardieu-Skala – Therapieansprechrates im Abbild des Goal Attainment Scaling und Verbesserungsrate im Abbild der modifizierten Tardieu-Skala

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung, d.h. die Odds Ratio (OR) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert, für die Berechnung der Stärke des Zusammenhangs zwischen den Scores der MTS und der jeweiligen Bewertung nach dem GAS sind noch einmal übersichtlich in der Tabelle 16 zusammengefasst.

	OR	95% KI	p
MTS gesamt	1,04	0,60-1,82	1,00
MTS Sprunggelenk	1,07	0,44-2,58	1,00
MTS Kniegelenk	1,00	0,36-2,77	1,00
MTS Knieabstand Flexion	0,80	0,06-11,30	1,00
MTS Knieabstand Extension	0,75	0,18-3,13	0,73
<i>MTS GMFCS I-III</i>			
MTS Sprunggelenk	1,27	0,49-3,30	0,81
MTS Kniegelenk	1,19	0,39-3,66	0,78
MTS Knieabstand Flexion	n.a.	n.a.	1,00
MTS Knieabstand Extension	0,83	0,15-4,72	1,00
<i>MTS GMFCS IV-V</i>			
MTS Sprunggelenk	0,33	0,03-3,93	0,57
MTS Kniegelenk	0,42	0,03-5,71	1,00
MTS Knieabstand Flexion	2,50	0,10-62,61	1,00
MTS Knieabstand Extension	0,50	0,03-8,95	1,00

Tab. 16: Modifizierte Tardieu-Skala - Ergebnisse der statistischen Auswertung

5. Diskussion

Im Rahmen der muskeltonussenkenden Therapie von spastischen Bewegungsstörungen im Kindesalter mit Botulinumtoxininjektionen stellen sowohl die modifizierte Ashworth-Skala (MAS) als auch die modifizierte Tardieu-Skala (MTS) derzeit die am häufigsten verwendeten Therapieevaluationsinstrumente dar. Die Bedeutung der MAS und der MTS bei der Therapieevaluation hinsichtlich ihrer Reliabilität und Aussagekräftigkeit ist jedoch eingeschränkt [Barth CA, 2005, 14, Fosang AL, et al., 2003, 75, Scholtes VA, et al., 2006, 176]. Aus Sicht des Patienten ist es wichtig, Therapieevaluationsinstrumente zu verwenden, die eine Veränderung unter Therapie möglichst gut abbilden können. Daher muß die Relevanz dieser Methoden im klinischen Alltag untersucht werden. Bei Bedarf sollten neue Schwerpunkte bei der Evaluation einer Botulinumtoxintherapie gesetzt werden. In dieser Arbeit wurde die Aussagekraft dieser Therapieevaluationsinstrumente anhand der Stärke des Zusammenhangs zwischen den Untersuchungsergebnissen der MAS bzw. der MTS und dem Erreichen des festgelegten Therapieziels durch das Goal Attainment Scaling (GAS) untersucht.

Bei dieser Datenanalyse konnte kein wesentlicher Zusammenhang zwischen den Untersuchungsergebnissen der MAS und MTS und dem Erreichen des Therapieziels festgestellt werden. Dazu tragen unterschiedliche Faktoren bei. Im Folgenden sollen diese zusammen mit den Ergebnissen der Auswertung und den zu diesem Thema bekannten Untersuchungsergebnissen aus der Literatur dargestellt und diskutiert werden.

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Goal Attainment Scaling

Der prozentuale Anteil der Behandlungen, bei denen das Therapieziel erreicht wurde, beträgt 54%. Dieser Wert ist vergleichbar mit den Ergebnissen von randomisierten, doppelblinden klinischen Studien, welche die Effektivität einer Therapie mit BoNT bei Kindern mit Zerebralpareesen untersucht haben und dabei ebenfalls auf ein Ergebnis im Bereich von 50-60% für die Therapieansprechraten gekommen sind [Koman LA, et al., 2000, 119, Ubhi T, et al., 2000, 195]. Der

Nutzen des GAS als ein Therapieevaluationsinstrument wurde erst kürzlich von Cusick et al. untersucht. Es erwies sich als sensitiv genug, Veränderungen nach intramuskulären Botulinumtoxininjektionen zu detektieren. Da in der behandelten Gruppe eine größere Veränderung erkannt werden konnte, scheint das GAS in der Lage zu sein, Veränderungen nachzuweisen, wenn wirklich welche vorhanden sind [Cusick A, et al., 2006, 58].

5.1.2 Modifizierte Ashworth-Skala

Betrachtet man bei den Ergebnissen der statistischen Auswertung für die MAS die Odds Ratio der einzelnen Ebenen (siehe Tabelle 14, Kapitel 4.3.), findet sich in der Sprunggelenksebene jeweils bei der Aufteilung der Gesamtgruppe und bei den nach dem GMFCS unterteilten Gruppen kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der MAS und dem GAS (OR Sprunggelenksebene MAS zwischen 0,50 – 1,33). Bei der Kniegelenksebene und der Ebene des Knieabstands jeweils bei der Aufteilung der Gesamtgruppe und bei den nach dem GMFCS unterteilten Gruppen kann man einen leicht positiven Zusammenhang anhand der Odds Ratio erkennen (OR Kniegelenksebene MAS zwischen 2,30 – 4,00; OR Knieabstandsebene MAS zwischen 1,50 – 6,00). Die Odds Ratio der Gesamtgruppe der MAS deutet auch auf einen leicht positiven Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der MAS und dem GAS hin (OR Gesamtdaten MAS 1,77). Die zu den Odds Ratios der MAS zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte sind jedoch derart verteilt, daß die Ergebnisse statistisch nicht als signifikant zu deuten sind. Allerdings liegt der p-Wert für die Gesamtgruppe der MAS bei $p = 0,08$, was zumindest auf einen Trend in die Richtung eines Zusammenhanges zwischen den Untersuchungsergebnissen der MAS und dem GAS hindeutet.

Auch wenn die Ergebnisse der MAS durchwegs keine statistische Signifikanz zeigen, so läßt der leicht positive Zusammenhang der OR zwischen dem Therapieziel und den Daten der Kniegelenks- bzw. der Knieabstandsebene vermuten, daß möglicherweise die Behandlung der Muskeln des Kniegelenks eine funktionell größere Rolle spielt als die Behandlung der Muskeln des Sprunggelenks. Dies gilt insbesondere für Patienten mit dem Gangmuster Typ 2 (*jump knee*) und Typ 3 (*apparent equinus*) nach Rodda und Graham, bei denen eher die

Muskulatur des Kniegelenks im Gegensatz zur Wadenmuskulatur von der Spastizität betroffen ist. Im Gegensatz dazu geht beim echten Spitzfuß, der dem Typ I (*true equinus*) nach Rodda und Graham entspricht, die überwiegende Spastizität nur vom *M. gastrocnemius* aus, was eine Behandlung des Sprunggelenks sinnvoll macht [Rodda J, et al., 2001, 163].

Im Abbild der MAS zeigen bei der Auswertung der Gesamtdaten 41% der Untersuchungsergebnisse eine Verbesserung. Nach Unterteilung in die einzelnen Ebenen und die beiden GMFCS-Untergruppen liegen die Werte der Sprunggelenksebene zwischen 35-40%, die der Kniegelenksebene zwischen 38-44% und die der Knieabstandsebene zwischen 46-60%. Tendenziell befinden sich somit die Ergebnisse der Sprunggelenksebene unter und die der Knieabstandsebene über dem Wert der Gesamtdaten. Die Kniegelenksebene zeigt hingegen Werte, die ungefähr in der Höhe des Wertes für die Gesamtdaten liegen. Allerdings muß man bei den Daten der MAS beachten, daß die Anzahl der Daten für die Knieabstandsebene sehr viel geringer war als für die beiden anderen Ebenen (Sprunggelenk n=82, Kniegelenk n=65 und Knieabstand n=23) und die Ergebnisse dadurch eher zurückhaltend interpretiert werden müssen (vgl. Tabelle 13, Kapitel 4.3).

Von den 41% der Gesamtdaten, welche eine Verbesserung bei der MAS zeigen, wurde nur bei 65% (45 von 69 Datensätzen) gleichzeitig auch das Therapieziel erreicht. Bezogen auf die Gesamtzahl der Datensätze wurde somit nur bei 45 von 170 Datensätzen (27%) gleichzeitig das Therapieziel und eine Verbesserung anhand der MAS erreicht. Da andererseits bei 52 von 170 Datensätzen (31%) das Therapieziel erreicht, aber keine Verbesserung bei der Untersuchung gemessen werden konnte, läßt sich vermuten, daß neben den Untersuchungsergebnissen anhand der MAS noch weitere Faktoren auf das Erreichen oder nicht Erreichen des Therapieziels Einfluß nehmen (siehe Vierfeldertafel 1, Kapitel 4.3.).

Die Ergebnisse stehen im Einklang mit der Literatur, in der der Vorteil einer einfachen und zeitsparenden Anwendung der MAS schlechten Ergebnissen bezogen auf ihre Validität und Reliabilität gegenübersteht [Barth CA, 2005, 14]. Die Validität, die Gültigkeit eines Untersuchungsverfahrens gibt an, daß dieses das mißt, was es zu messen vorgibt. Reliabilität hingegen steht für Zuverlässigkeit, d.h. daß bei wiederholten Messungen unter gleichen Bedingungen identische Ergebnisse erzielt werden [Gajdosik RL, et al., 1987, 78]. Laut van Wijck et al.

stellt die MAS das häufigste klinische Meßinstrument dar, um Spastizität zu messen [van Wijck FM, et al., 2001, 196]. Ihre Validität diesbezüglich wird aber in Frage gestellt, da sie nicht die geschwindigkeitsabhängige Komponente der Spastizität berücksichtigt, wie sie von Lance beschrieben wurde [Lance JW, 1980, 125], sondern eigentlich nur den Widerstand des Muskels auf passive Bewegung mißt. Bestätigende Ergebnisse dazu lieferte eine Studie von Pandyan et al., bei der eine mittels Elektromyographie gemessene Reduktion der Spastizität an mit BoNT behandelten Armmuskeln nicht mit Hilfe der MAS erkannt wurde, so daß daraus geschlossen wurde, daß diese Skala nicht in der Lage ist, Veränderungen der Spastizität zu messen [Pandyan AD, et al., 1999, 155, Pandyan AD, et al., 2003, 156, Pandyan AD, et al., 2002, 157].

Andere Studien, bei denen ebenfalls die obere Extremität betrachtet wurde, konnten für die MAS bezogen auf Interrater- und Intrarater-Reliabilität gute Ergebnisse zeigen, bei Untersuchungen an der unteren Extremität war die Reliabilität jedoch nicht ausreichend [Allison SC, et al., 1996, 4, Bohannon RW, et al., 1987, 29, Sloan RL, et al., 1992, 186]. Fosang et al. zeigten ebenfalls eine hohe Variabilität bei der Interrater- und Intrarater-Reliabilität für die MAS bei der Messung der unteren Extremität und stellten daher die Frage, ob es grundsätzlich vertretbar ist, den gleichen Patienten durch verschiedene Untersucher anhand der MAS beurteilen zu lassen [Fosang AL, et al., 2003, 75].

Die in einigen Fällen oft nicht mögliche durchgehende Betreuung eines Patienten durch denselben Arzt bzw. Physiotherapeuten während einer Therapierunde, hatte auch bei dieser Arbeit, nicht nur bei der MAS, sondern auch bei der MTS, möglicherweise Einfluß auf die Untersuchungsergebnisse. Es ist zwar bei der Terminvergabe sehr wichtig, eine konsistente Betreuung der Patienten zu gewährleisten, dies in die Realität umzusetzen, ist jedoch nicht immer möglich. Eine weitere Fehlerquelle bei den Messungen kann aber auch das unberechenbare Verhalten von Kindern während der Untersuchung sein. Dies gilt wiederum gleichermaßen für die MAS und die MTS. Dabei ist mangelnde oder fehlende Kooperation seitens des Kindes die häufigste Ursache für eine unvollständige Dokumentation der Untersuchungsergebnisse. Verfälschte Ergebnisse können daraus resultieren, dass Kinder die Untersuchungsabläufe bereits kennen und diese, weil sie unangenehm oder befremdlich für sie sind, z.B. durch Dagegenhalten beeinflussen [Clopton N, et al., 2005, 50]. Eine zusätzliche Rolle bei der Untersuchung spielt der emotionale Zustand und Wachheitsgrad des

Patienten, da dadurch das klinische Bild der Spastizität unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann [Delgado MR, et al., 2003, 64].

Wenn eine konsistente Betreuung durch denselben Arzt und denselben Physiotherapeuten nicht möglich ist, sollte zumindest auf weitere Voraussetzungen geachtet werden, um Meßfehler zu reduzieren, die Reliabilität und Validität zu erhöhen und den Vergleich von Untersuchungsergebnissen zu ermöglichen. Es sollte durch Vereinheitlichung der Testvoraussetzungen und Richtlinien für Positionierung, Raumtemperatur und Muskeldehnungsgeschwindigkeit eine gemeinsame Basis geschaffen werden, da die Spastizität durch Abweichungen in diesen Parametern beeinflusst werden kann. [Boyd R, et al., 1999, 35, Delgado MR, et al., 2003, 64, Pandyan AD, et al., 1999, 155, Yam WK, et al., 2006, 203].

5.1.3 Modifizierte Tardieu-Skala

Bei den Ergebnissen der statistischen Auswertung der MTS in allen Ebenen und Unterteilungen in Untergruppen (siehe Tabelle 16, Kapitel 4.4.) ist die Odds Ratio durchgehend in einem Bereich, der auf keinen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der MTS und dem GAS hinweist (OR Gesamtdaten MTS 1,04; OR Sprunggelenkebene MTS 0,33 - 1,27; OR Kniegelenkebene MTS 0,42 - 1,19; OR Knieabstandsebene MTS in Flexion 0,80 - 2,50 und in Extension 0,50 - 0,83). Einzig bei den Ergebnissen für den Knieabstand in Flexion bei der Untergruppe GMFCS IV-V weicht die Odds Ratio davon ab und deutet auf einen leicht positiven Zusammenhang hin (OR 2,5). Da bei den Daten der Kniegelenkebene die Fallzahlen sehr gering waren, ist dieses Ergebnis aber wiederum eher zurückhaltend zu bewerten. Die zu den Odds Ratios der MTS zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte zeigen, genauso wie bei den MAS-Ergebnissen, statistisch keine Signifikanz.

Im Abbild der MTS zeigen bei der Auswertung der Gesamtdaten 48% der Untersuchungsergebnisse eine Verbesserung. Nach Unterteilung in die einzelnen Ebenen und die beiden GMFCS-Untergruppen liegen die Werte der Sprunggelenkebene zwischen 35-45%, die der Kniegelenkebene zwischen 60-69% und die der Knieabstandsebene in Flexion zwischen 78-86% und in Extension zwischen 31-56%. Auch bei der MTS befinden sich somit die

Ergebnisse der Sprunggelenkebene tendenziell unter dem Wert der Gesamtdaten. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der MAS liegen die Werte der Kniegelenkebene über den Werten für die Gesamtdaten. Die Knieabstandsebene in Flexion zeigt Werte weit über dem Wert der Gesamtdaten, die Knieabstandsebene in Extension zeigt hingegen Werte in Höhe des Wertes der Gesamtdaten. Allerdings muß man genauso wie bei den Daten der MAS bei der MTS beachten, daß die Anzahl der Daten für die Knieabstandsebene, vor allem in Flexion, sehr viel geringer war als bei den beiden anderen Ebenen (Sprunggelenk n=85, Kniegelenk n=65 und Knieabstand in Flexion n=16 und in Extension n=35), was ihre Aussagekraft limitiert (vgl. Tabelle 15, Kapitel 4.4.).

Von den 48% der Gesamtdaten, welche eine Verbesserung bei der MTS zeigen, wurde nur bei 58% (56 von 97 Datensätzen) gleichzeitig auch das Therapieziel erreicht. Bezogen auf die Gesamtzahl der Datensätze wurde somit nur bei 56 von 201 Datensätzen (28%) gleichzeitig das Therapieziel und eine Verbesserung anhand der MTS erreicht. Da andererseits bei 59 von 201 Datensätzen (29%) das Therapieziel erreicht, aber keine Verbesserung bei der Untersuchung gemessen wurde, läßt sich, genauso wie bei den Ergebnissen der MAS vermuten, daß neben den Untersuchungsergebnissen anhand der MTS noch weitere Faktoren auf das Erreichen oder nicht Erreichen des Therapieziels Einfluß nehmen (siehe Vierfeldertafel 11, Kapitel 4.4.).

Studien, welche die Validität und Reliabilität der MTS untersucht haben, konnten bessere Ergebnisse für dieses Untersuchungsinstrument als für die MAS zeigen. Die Validität wurde bisher nur in einer einzigen Studie an Schlaganfallpatienten untersucht, wobei sich die MTS als das validere Instrument hervorhob, da sie im Gegensatz zur MAS Spastizität von Kontrakturen unterscheiden konnte [Patrick E, et al., 2006, 158]. Die Interrater-Reliabilität der MTS bei der unteren Extremität von Kindern mit Zerebralpareesen wird bei Fosang et al. als akzeptabel beschrieben, aber nur unter der Voraussetzung, daß ausreichend Zeit für Training und Durchführung gewährleistet ist. Insgesamt waren die Ergebnisse der Reliabilität auch hier besser als für die MAS [Fosang AL, et al., 2003, 75]. Zu ähnlichen Ergebnissen für die Interrater-Reliabilität der MTS kamen Mehrholz et al. bei erwachsenen Patienten mit schwerer Hirnschädigung [Mehrholz J, et al., 2005, 134]. Yam et al. fanden ebenfalls eine geringe Reliabilität für beide Meßinstrumente, obwohl auf ein strenges Protokoll und standardisierte Testbedingungen geachtet worden ist [Yam WK, et al., 2006, 203]. Da es aber noch zu

wenig verwertbare Literatur bezüglich der Validität und Reliabilität der MTS gibt, machen Haugh et al. darauf aufmerksam, daß es momentan nicht möglich ist, aus dem Vorhandenen Schlüsse zu ziehen [Haugh AB, et al., 2006, 93].

Die Ergebnisse der MTS können ebenfalls durch die bereits im Kapitel 5.1.2. bei der MAS erwähnten Faktoren, wie z.B. eine inkonsistente Betreuung durch Arzt oder Physiotherapeut, bzw. die mangelnde Kooperation seitens des Patienten, beeinflusst werden. Desweiteren spielt möglicherweise hierbei auch eine Rolle, daß in dieser Arbeit nur die Gelenkwinkelgrößen, bei denen ein plötzlicher Widerstand (*catch*) eingetreten ist, ausgewertet wurden. Eine zusätzliche Einteilung in die fünf Stufen der Tardieu-Skala, wie sie in Tabelle 3 (Kapitel 1.5.2.) dargestellt ist, wurde nicht berücksichtigt.

5.1.4 Modifizierte Ashworth- und Tardieu-Skala im Vergleich

Der Vergleich des prozentualen Anteils an Verbesserung der Untersuchungsergebnisse bei den Gesamtdaten der MAS und der MTS zeigt auf, daß die MTS in 48% und die MAS bei 41% eine Verbesserung bei den Untersuchungsergebnissen erkennen konnte. Betrachtet man bei beiden Meßinstrumenten die Sprunggelenks- und die Kniegelenksebene, deren Anzahl an Daten jeweils fast gleich ist, so stellt man bei der Sprunggelenksebene große Ähnlichkeiten bei der Datenverteilung fest. Beide Meßskalen konnten hier ein ungefähr gleich geringes Ausmaß an Verbesserung feststellen (MAS 35% vs. MTS 36%). Bei der Kniegelenksebene hingegen zeigt die MTS einen deutlich größeren prozentualen Anteil an Verbesserung an als die MAS (MAS 43% vs. MTS 62%). Diese Zahlen sprechen dafür, daß die MTS vor allem beim Kniegelenk geeignet ist, Spastizität zu messen, da sie im Vergleich zur MAS generell besser zwischen dynamischen und fixierten Kontrakturen in spastisch veränderten Muskeln unterscheiden kann, indem sie die Muskelantwort bei schneller und bei langsamer Geschwindigkeit mißt. Obwohl die MAS am häufigsten als Evaluationsinstrument zur Messung von Spastizität eingesetzt wird, stimmt sie laut Scholtes et al. nicht mit der gängigen Definition der Spastizität als einer geschwindigkeitsabhängigen Tonuserhöhung überein und ist daher auch nicht geeignet, diese zu messen [Boyd R, et al., 1999, 35, Patrick E, et al., 2006, 158, Scholtes VA, et al., 2006, 176].

Bei der Sprunggelenksebene kann man aufgrund der ähnlichen Verteilung der Daten beider Meßinstrumente vermuten, daß das Sprunggelenk generell bei der klinischen Untersuchung nicht so einfach zu beurteilen ist wie das Kniegelenk. Bei der Meßungenauigkeit spielen vermutlich die kleineren Muskeln und Bewegungsumfänge des Sprunggelenks im Vergleich zu den größeren Muskeln beim Kniegelenk eine Rolle.

Die Anzahl der Daten für die Knieabstandsebene in Flexion bei der MAS und der MTS fiel zum einen zu klein und zum anderen zu unterschiedlich aus, so daß in dieser Ebene kein Vergleich der beiden Meßskalen durchgeführt wurde. Für die Knieabstandsebene in Extension bei der MTS wurden bei der MAS keine vergleichbaren Untersuchungsergebnisse erhoben.

5.1.5 Vergleich der GMFCS-Untergruppen I-III und IV-V

Der Grund für die bei der Auswertung vorgenommene Unterteilung in die beiden Untergruppen GMFCS I-III und GMFCS IV-V findet sich hauptsächlich in der unterschiedlichen Dynamik der Muskeln und damit dem Ausmaß des Ansprechens auf eine Therapie mit BoNT, sowie dem Grad der Gehfähigkeit. In der Gruppe GMFCS I-III verfügen die Patienten noch überwiegend über dynamische Muskeln und haben somit gute Chancen auf Botulinumtoxininjektionen anzusprechen und sind noch in der Lage mit oder ohne Hilfsmittel selbständig zu gehen. Patienten aus den Stufen GMFCS IV-V hingegen haben weniger dynamische Anteile in ihren von der Spastizität betroffenen Muskeln und sind im Hinblick auf ihre Gehfähigkeit generell auf Hilfsmittel angewiesen [Palisano R, et al., 1997, 151]. Da vor allem die MTS die dynamischen Anteile des Bewegungsumfangs zu messen vorgibt [Boyd R, et al., 1999, 35], sollte sich dies bei den Ergebnissen in einer anteilig größeren Verbesserung der Untersuchungsergebnisse der MTS der Gruppe GMFCS I-III im Vergleich zur Gruppe GMFCS IV-V widerspiegeln.

Wenn man bei der MTS den prozentualen Anteil der Verbesserung der Untersuchungsergebnisse betrachtet (siehe Tabelle 15, Kapitel 4.4), so fällt auf, daß beim Vergleich der beiden Gruppen in der Sprunggelenks- und Kniegelenksebene, sowie in der Ebene des Knieabstands in Extension die Gruppe GMFCS IV-V besser abschneidet als die Gruppe GMFCS I-III (I-III vs. IV-V:

Sprunggelenk: 35% vs. 45%; Kniegelenk: 60% vs. 69%; Knieabstand in Extension: 31% vs. 56%). Lediglich bei der Ebene des Knieabstands in Flexion zeigt sich bei der Gruppe GMFCS I-III ein prozentual höherer Anteil einer Verbesserung der Untersuchungsergebnisse als bei der Gruppe GMFCS IV-V (Knieabstand in Flexion: 86% vs. 78%).

Diese Ergebnisse geben somit wieder, daß bei der MTS mehr Verbesserung der Untersuchungsergebnisse - also Verbesserung des Bewegungsumfangs - in der Gruppe der GMFCS IV-V zu finden war, als bei der Gruppe der GMFCS I-III. Dies widerspricht eigentlich der Tatsache, daß Patienten der Gruppe GMFCS I-III die dynamischeren Muskeln besitzen. Man darf bei der Unterteilung in die beiden GMFCS-Untergruppen allerdings nicht vergessen, daß die Gruppe GMFCS IV-V sehr viel kleiner war als die Gruppe GMFCS I-III (GMFCS I-III vs. GMFCS IV-V bei MAS 137 vs. 33; bei MTS 159 vs. 42) und die erhaltenen Ergebnisse daher wie schon vorher eher zurückhaltend beurteilt werden müssen.

Betrachtet man das mittlere Alter in den beiden Untergruppen, so fällt auf, daß die Patienten der Gruppe GMFCS IV-V mit durchschnittlich 5 Jahren ein halbes Jahr jünger waren als die Patienten der Gruppe GMFCS I-III, bei denen der Altersdurchschnitt bei 5,5 Jahren lag. Bei Kindern mit spastischen Zerebralpareesen verlieren die Muskeln mit dem steigenden Alter an Dynamik. Dies trifft vor allem bei stärker betroffenen Patienten (GMFCS IV-V) zu. Ob das bessere Abschneiden der Gruppe GMFCS IV-V in dieser Studie bei den Ergebnissen der MTS damit zusammenhängt, daß diese Patienten im Durchschnitt jünger waren als die der Gruppe GMFCS I-III, ist allerdings fraglich, da es sich um eine sehr geringe Altersdifferenz handelt.

5.1.6 Zusammenfassende Beurteilung der beiden Therapieevaluationinstrumente

Die Therapie mit BoNT bei Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen hat sich in den letzten 15 Jahren in vielen Studien als wirksam erwiesen und hat sich daher mittlerweile in der heutigen Medizin etabliert [Graham HK, et al., 2000, 87]. In dieser Zeit wurde mehrfach darauf hingewiesen, daß es an objektiven Meßinstrumenten zur Therapieevaluation fehlt [Graham HK, et al., 2000, 87, Westhoff B, et al., 2006, 199]. Sowohl die MAS als auch die MTS sind bei der

Indikationsstellung zur Botulinumtoxintherapie hilfreich, da man mit ihrer Hilfe eine Muskeltonuserhöhung und Spastizität bzw. das dynamische Bewegungsausmaß von Gelenken feststellen kann [Boyd R, et al., 1999, 35]. Da die MAS und MTS als Evaluationsinstrumente einfach zu verwenden sind und es derzeit keine bessere Alternative gibt, sind sie zu diesem Zweck weiterhin in Gebrauch, obwohl es keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz für ihre Reliabilität und Validität gibt. Es bedarf noch weiterer Forschung auf diesem Gebiet, um untereinander vergleichbare Daten zu erhalten, die eine bessere Beurteilung der Validität und Reliabilität erlauben [Haugh AB, et al., 2006, 93].

Auch wenn in dieser Arbeit die Fallzahlen teilweise gering waren und verschiedene Faktoren Einfluß auf die Untersuchungsergebnisse haben könnten, legen die Ergebnisse dennoch nahe, daß die beiden Therapieevaluationsinstrumente, MAS und MTS, nicht unbedingt den Stellenwert in der Evaluation einer Therapie mit BoNT bei Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen besitzen, den man ihnen derzeit zuschreibt [Bohannon RW, et al., 1987, 29, Boyd R, et al., 1998, 33, Forssberg H, et al., 1997, 74, Pandyan AD, et al., 1999, 155]. Daß die Therapie in funktioneller Hinsicht erfolgreich ist, ist an dem Anteil der erreichten Therapieziele anhand des GAS ersichtlich. Die Ergebnisse der Therapieevaluationsinstrumente haben aber gezeigt, daß sich das vor der Therapie festgelegte Therapieziel nicht anhand der MAS oder der MTS abbilden läßt und daher wahrscheinlich noch andere Faktoren das Therapieziel beeinflussen. Da der Patient im Mittelpunkt der Therapie mit BoNT steht, ist es aus seiner Sicht nicht unbedingt sinnvoll, eine Maßnahme durchzuführen, die im Hinblick auf das weitere therapeutische Vorgehen wenig Konsequenzen mit sich führt. Daher wäre es ratsam, die Notwendigkeit der beiden hier beschriebenen Meßinstrumente in der Therapieevaluation zu überdenken und die Schwerpunkte auf andere Aspekte bei der Therapieevaluation zu legen.

Lange war die weit verbreitete Meinung, daß man die Stärke von spastischen Muskeln nicht noch zusätzlich fördern soll, da diese von vorne herein schon stark und aktiv sind und man dadurch nur die Spastizität verschlimmert [Damiano DL, 2006, 59]. Durch Studien konnte aber gezeigt werden, daß Übungen zur Stärkung der Muskulatur keinen negativen Effekt auf die Spastizität haben [Andersson C, et al., 2003, 5, Fowler EG, et al., 2001, 77]. Da es derzeit noch an ausreichend wissenschaftlicher Evidenz über den Zusammenhang zwischen Spastizität und Muskelstärke mangelt, haben Ross et al. kürzlich diesen Zusammenhang in einer

der wenigen Studien zu diesem Thema untersucht. Sie fanden heraus, daß bei Patienten der Gruppen GMFCS I-III die Muskelstärke im Gegensatz zur Spastizität stark mit grobmotorischen Fähigkeiten korreliert war. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Muskelstärke möglicherweise einen wichtigeren Stellenwert bei der Therapieevaluation hat, als bisher angenommen, da funktionelle Veränderungen durch sie besser abgebildet werden als durch Meßinstrumente für Spastizität [Ross SA, et al., 2007, 167]. Allerdings sind Messungen der Muskelstärke bei schwerer betroffenen Patienten (GMFCS IV-V) nicht so einfach durchzuführen, da diese Patienten häufig nicht aktiv bei der Untersuchung mitmachen können. Auf solche Patienten sind diese Erkenntnisse daher nur eingeschränkt übertragbar.

Neben Untersuchungen zur Muskelstärke und ihrer Rolle bei der Therapie von Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen, ist auch die Muskeldicke und ihr Zusammenhang mit Meßinstrumenten für Aktivität und Partizipation Gegenstand der aktuellen Forschung. Eingeschränkte Aktivität, wie sie häufig bei Patienten mit Bewegungsstörungen vorkommt, führt zu Muskelatrophie sowie -schwäche. Muskelatrophie läßt sich beispielsweise mit Hilfe von Ultraschalluntersuchungen nachweisen. Diese Methode bietet im Vergleich zur Messung der Muskelstärke den Vorteil, daß sie meist auch bei schwerer betroffenen Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen oder Problemen bei der selektiven motorischen Kontrolle durchführbar ist [Ohata K, et al., 2006, 148]. Ohata et al. konnte beispielsweise bei Kindern mit Zerebralpareesen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem per Ultraschall gemessenen Durchmesser des M.quadriceps femoris und den beiden Meßinstrumenten für Aktivität und Partizipation im Alltag, Gross Motor Function Measure 66 (GMFM-66) und Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI), zeigen [Ohata K, et al., 2008, 147]. Die ultraschallgestützte Untersuchung der Muskeldicke birgt jedoch derzeit noch die Nachteile einer schwierigen Standardisierung und damit geringen Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Behandlungszentren.

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Verwendung der MAS und der MTS ist, daß sie bei der Messung der Spastizität nur auf die Aktivität der Agonisten eingehen. Die antagonistischen Muskeln bleiben bei der Bewertung unberücksichtigt, obwohl sie auch Einfluß auf das funktionelle Ergebnis haben. Weitere, ebenfalls von den beiden Therapieevaluationinstrumenten nicht erfaßte Parameter, sind beispielsweise Ausdauer und Gehstrecke, welche im GAS

beinhaltet sind und deren Erfassung für den Patienten daher therapeutisch wichtig sein kann.

Letztendlich bestätigt diese Arbeit, daß es auf diesem Gebiet noch weiterer Forschung bedarf, bis ein objektives klinisches Instrument zur Evaluation der Therapie mit BoNT entwickelt ist, das sämtliche oder zumindest einen großen Teil der Faktoren berücksichtigt, die auf das Therapieziel Einfluß haben, und für den Patienten relevante Veränderungen abbildet. Erst dann wird man anhand von Untersuchungsergebnissen Aussagen über ein festgelegtes Therapieziel machen können. Die Ergebnisse der MAS und MTS sind, wie es sich gezeigt hat, dazu nicht gut geeignet. Einerseits kann man natürlich durch Standardisierung und Weiterentwicklung der bestehenden Evaluationsinstrumente versuchen, diese für den klinischen Gebrauch zu optimieren. Dabei muß man die Anwendung der MAS und der MTS aber weiterhin kritisch betrachten und beachten, daß noch weitere Faktoren im Zusammenhang mit dem Therapieziel stehen, welche nicht von diesen Meßinstrumenten erfasst werden.

Man kann sich aber andererseits auch überlegen, in Zukunft bei der Therapieevaluation der Messung der Muskeldicke mit Hilfe von Ultraschall oder der Messung der Muskelstärke größere Bedeutung beizumessen, da diese Methoden möglicherweise bezogen auf das Therapieziel aussagekräftigere Ergebnisse und damit eine objektivere Beurteilung der Therapie bieten. Die Muskelstärke bzw. -dicke beziehen sich jedoch im Grunde genommen nur auf strukturelle Veränderungen am Muskel, die für den Patienten relevanten Veränderungen bezogen auf den Therapieerfolg hängen aber von vielseitigen Faktoren ab. Daher sollte man sich bemühen, nicht nur die Methoden zu verwenden, die strukturelle Veränderungen evaluieren, sondern auch solche, die, wie bei Morris et al. beschrieben, alltagsrelevante Parameter, wie z.B. Aktivität und Partizipation, berücksichtigen [Morris C, et al., 2005, 139]. In dieser Hinsicht hat sich das *Canadian Occupational Performance Measure (COPM)* als nützlich und effektiv erwiesen. Es bietet die Möglichkeit, individuell auf den Patienten zugeschnitten, verschiedene Aspekte der Therapie bezogen auf Selbstversorgung, Produktivität und Freizeit im Alltag zu evaluieren [Cusick A, et al., 2006, 58]. Eine Zusammenfassung weiterer Möglichkeiten der Therapieevaluation, welche sowohl auf strukturelle und funktionelle aber auch auf alltagsrelevante Veränderungen durch die Therapie eingehen, bietet die von Heinen et al. erstellte *Europäischen Konsensus Tabelle 2006* [Heinen F, et al., 2006, 97].

5.2 Limitierungen der Studie

Ein wesentlicher Aspekt, der Einfluß auf die Ergebnisse dieser Arbeit nimmt, ist die geringe Zahl an Patienten und damit auch Behandlungssitzungen, welche letzten Endes die Einschlusskriterien erfüllten. Von den im Zeitraum von 01/2003 bis 11/2005 insgesamt 140 in der Botulinumtoxin-Sprechstunde des Dr.v.Haunerschen Kinderspitals behandelten Patienten mit insgesamt 350 Behandlungssitzungen, konnten 68 Patienten [49%] mit 106 Behandlungssitzungen [30%] mit für diese Arbeit verwertbaren Daten ermittelt werden. Dieser im Hinblick auf die Gesamtzahl der behandelten Patienten geringe Umfang an für diese Arbeit verwertbaren Daten hängt zum einen damit zusammen, daß bei einem Teil der Patienten nur die Speicheldrüsen bzw. die obere Extremität mit Botulinumtoxininjektionen behandelt und sie damit von vorne herein ausgeschlossen wurden. Auf der anderen Seite lag es an einer ungenauen und unvollständigen Dokumentation der Untersuchungsergebnisse in den Untersuchungsprotokollen. Dies fiel besonders bei den Protokollen vom Anfang des Beobachtungszeitraums dieser Arbeit im Jahr 2003 auf und wird dadurch erklärt, daß erst zu diesem Zeitpunkt standardisierte Beobachtungsbögen durch die neue Leitung der Ambulanz entwickelt wurden. In den nachfolgenden Jahren wurde mehr Wert auf ein gutes und wissenschaftlich besser verwertbares Festhalten der Untersuchungsergebnisse gelegt. Dies läßt vermuten, dass ein längerer Beobachtungszeitraum mehr vollständige Datensätze geliefert hätte.

In vielen Studien, die sich mit der MAS bzw. der MTS beschäftigt haben, wurde vor Studienbeginn die Interrater-Reliabilität bei diesen Evaluationsinstrumenten festgestellt. Daher ist ein möglicher Kritikpunkt an dieser Arbeit, daß im Vorhinein keine Interrater-Reliabilität zwischen den Untersuchern ermittelt wurde. Bei den Untersuchern in dieser Studie handelt es sich um Ärzte und Physiotherapeuten, die eine langjährige Erfahrung im Umgang mit den besprochenen Therapieevaluationsinstrumenten bei Kindern mit Zerebralpareesen vorweisen können und seit mehreren Jahren an der gleichen Institution zusammenarbeiten. Aus diesem Grund sind wir davon ausgegangen, daß eine adequate Interrater-Reliabilität vorhanden ist, ohne diese vorher zu testen.

6. Zusammenfassung

Bei der Evaluation einer Therapie mit intramuskulären Botulinumtoxininjektionen kommen verschiedenen Methoden zur Anwendung, unter anderem die modifizierte Ashworth-Skala (MAS) und die modifizierte Tardieu-Skala (MTS). Außerdem ist es vor dieser Therapie üblich, ein funktionelles Therapieziel anhand des Goal Attainment Scaling (GAS) festzulegen. Die genannten Therapieevaluationsinstrumente werden zwar derzeit in der Literatur kritisch beschrieben, aber aus Mangel an besseren Alternativen kommen sie dennoch häufig zum Einsatz. Aus Sicht des Patienten erscheint es jedoch nicht sinnvoll, Methoden anzuwenden, die das Therapieziel nicht ausreichend widerspiegeln und deren Ergebnisse daher wenig aussagekräftig sind.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Stärke des Zusammenhangs zwischen den Untersuchungsergebnissen der beiden Therapieevaluationsinstrumente MAS und MTS und dem nach dem GAS festgesetzten und bewerteten Therapieziel untersucht. Hierfür wurden Untersuchungsdaten von Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen aus der Botulinumtoxin-Ambulanz des Dr.v.Haunerschen Kinderspitals in München retrospektiv für den Zeitraum von 01/2003 bis 11/2005 betrachtet. Es wurden Untersuchungsergebnisse der MAS und der MTS und die Bewertungen nach dem GAS von insgesamt 68 Patienten aus 106 Behandlungssitzungen betrachtet.

Anhand der MAS und der MTS wurden Untersuchungsergebnisse zu den drei Bereichen - Sprunggelenk, Kniegelenk und Knieabstand - erhoben. Diese drei Bereiche wurden für jedes der beiden Therapieevaluationsinstrumente zuerst in ihrer Gesamtheit und dann einzeln analysiert. Außerdem erfolgte, nach einer Aufteilung nach dem Gross Motor Function Classification System (GMFCS) in die zwei Gruppen GMFCS I-III und GMFCS IV-V, jeweils eine Auswertung für die drei einzelnen Bereiche in diesen beiden Untergruppen. Für die statistische Auswertung erfolgte eine Dichotomisierung einerseits der Untersuchungsergebnisse der MAS und MTS in „Verbesserung“ und „Verschlechterung/ keine Veränderung“ und andererseits der Bewertungen nach dem GAS in „Therapieziel erreicht“ und „Therapieziel nicht erreicht“.

Die Stärke des Zusammenhangs zwischen den Untersuchungsergebnissen der MAS bzw. der MTS und dem Therapieziel nach dem GAS wurde mit Hilfe von Odds Ratios quantifiziert. Bei den Gesamtdaten der MAS konnte ein leicht

positiver Zusammenhang zum GAS gezeigt werden, der in den einzelnen Bereichen vor allem in der Kniegelenks- und Knieabstandsebene, weniger in der Sprunggelenksebene zu sehen war. Die Ergebnisse der MTS deuteten auf keinen Zusammenhang zwischen den Untersuchungsergebnissen und dem GAS hin. Bei beiden Auswertungen, für die MAS und die MTS, konnte jedoch für die Ergebnisse durchwegs keine statistische Signifikanz gezeigt werden. Lediglich der p-Wert = 0,08 für die Gesamtdatenauswertung der MAS deutete auf einen Trend in Richtung eines leichten Zusammenhangs hin.

Beim Vergleich der beiden Therapieevaluationsinstrumente schnitt die MTS bei der Messung von Spastizität vor allem am Kniegelenk besser ab, da sie hier bei einem größeren prozentualen Anteil eine Verbesserung der Untersuchungsergebnisse angezeigt hat als die MAS. Das Sprunggelenk ist, vermutlich durch die kleineren Muskeln im Gegensatz zum Kniegelenk, mit beiden Meßinstrumenten schwieriger zu beurteilen.

Eine Unterteilung der Daten in die beiden Untergruppen GMFCS I-III und GMFCS IV-V hat gezeigt, daß nicht wie erwartet die Gruppe GMFCS I-III durch ihre meist dynamischeren Muskeln bei den Untersuchungsergebnissen der MTS besser abgeschnitten hat, sondern im Gegenteil die Gruppe GMFCS IV-V, deren Fallzahl allerdings sehr gering war, prozentual mehr Verbesserung gezeigt hat.

Neben den geringen Fallzahlen, vor allem nach Unterteilung in die einzelnen Bereiche bzw. die beiden GMFCS-Untergruppen, erfordern noch weitere Einflußfaktoren auf die Datenerhebung, wie z.B. die nicht immer durchgehende Betreuung eines Patienten durch dieselbe behandelnde Person oder die mangelnde Kooperation seitens des Patienten, eine eher zurückhaltende Interpretation der erhaltenen Ergebnisse.

Da bei beiden Therapieevaluationsinstrumenten bei einem großen Anteil von Datensätzen das Therapieziel erreicht, aber gleichzeitig keine Verbesserung bei den Untersuchungsergebnissen gezeigt werden konnte, spielen sehr wahrscheinlich noch andere Faktoren beim Erreichen oder nicht Erreichen des Therapieziels eine Rolle.

Die Ergebnisse legen somit nahe, daß sich das Therapieziel nach dem GAS nicht allein anhand der beiden untersuchten Meßinstrumente abbilden läßt und man sich daher überlegen sollte, ob es sinnvoll ist, diese Maßnahmen, die für den Patienten keine relevante therapeutische Konsequenz mit sich bringen, weiterhin durchzuführen. Außerdem sollte man Schwerpunkte auf andere Aspekte bei der

Therapieevaluation setzen. Vielversprechend haben sich diesbezüglich Studien über den Stellenwert der Messung von Muskelstärke und -dicke erwiesen. Neben solchen Messungen struktureller Veränderungen ist es aber auch wichtig, alltagsrelevante Parameter, wie z.B. Aktivität und Partizipation, zu erfassen. Es empfiehlt sich, die Anwendung der MAS und MTS weiterhin kritisch zu betrachten, bis es gelingt, ein objektives klinisches Therapieevaluationinstrument zu entwickeln, das einen großen Teil der Faktoren berücksichtigt, die auf das Therapieziel Einfluß haben und somit für den Patienten relevant sind.

7. Literaturverzeichnis

- (1) Abbruzzese G (2002) The medical management of spasticity. *Eur J Neurol* 9 Suppl 1:30-34; discussion 53-61
- (2) Albany K (1997) Physical and occupational therapy considerations in adult patients receiving botulinum toxin injections for spasticity. *Muscle Nerve Suppl* 6:S221-231
- (3) Allington NJ, Leroy N, Doneux C (2002) Ankle joint range of motion measurements in spastic cerebral palsy children: intraobserver and interobserver reliability and reproducibility of goniometry and visual estimation. *J Pediatr Orthop B* 11:236-239
- (4) Allison SC, Abraham LD, Petersen CL (1996) Reliability of the Modified Ashworth Scale in the assessment of plantarflexor muscle spasticity in patients with traumatic brain injury. *Int J Rehabil Res* 19:67-78
- (5) Andersson C, Grooten W, Hellsten M, et al. (2003) Adults with cerebral palsy: walking ability after progressive strength training. *Dev Med Child Neurol* 45:220-228
- (6) Aoki KR (2001) A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in mice. *Toxicon* 39:1815-1820
- (7) Aoki KR (2001) Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol* 248 Suppl 1:3-10
- (8) Aoki KR (2004) Botulinum toxin: a successful therapeutic protein. *Curr Med Chem* 11:3085-3092
- (9) Aoki KR, Guyer B (2001) Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol* 8 Suppl 5:21-29
- (10) Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, et al. (2004) Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 62:851-863
- (11) Ashworth B (1964) PRELIMINARY TRIAL OF CARISOPRODOL IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Practitioner* 192:540-542
- (12) Baker R, Jasinski M, Maciag-Tymecka I, et al. (2002) Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dev Med Child Neurol* 44:666-675
- (13) Barbano RL (2001) Needle EMG guidance for injection of botulinum toxin. Needle EMG guidance is useful. *Muscle Nerve* 24:1567-1568
- (14) Barth CA (2005) Kritische Einschätzung der Modifizierten Ashworth-Skala, ihrer Gütekriterien und ihre Anwendung in der klinischen Praxis. *Physioscience* 1:13-18
- (15) Barwood S, Baillieu C, Boyd R, et al. (2000) Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 42:116-121
- (16) Bass N (1999) Cerebral palsy and neurodegenerative disease. *Curr Opin Pediatr* 11:504-507
- (17) Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al. (2005) Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol* 47:571-576
- (18) Becker-Wegerich P, Rauch L, Ruzicka T (2001) Botulinum toxin A in the therapy of mimic facial lines. *Clin Exp Dermatol* 26:619-630
- (19) Berweck S, Feldkamp A, Francke A, et al. (2002) Sonography-guided injection of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics* 33:221-223
- (20) Berweck S, Heinen F (2003) Blue Book Botulinumtoxin: Treatment of Cerebral Palsy with Botulinum Toxin; Principles, Clinical Practice, Atlas. *Child&Brain*

- (21) Berweck S, Heinen F (2003) [Botulinum toxin--interventional neuropaediatrics in spastic movement disorders in childhood]. *Kinderkrankenschwester* 22:95-100
- (22) Berweck S, Heinen F (2004) Use of botulinum toxin in pediatric spasticity (cerebral palsy). *Mov Disord* 19 Suppl 8:S162-167
- (23) Berweck S, Lee S-H, Schröder AS, et al. (2005) Botulinumtoxin (Btx). *Monatsschrift Kinderheilkd* 153:379-393
- (24) Berweck S, Schroeder AS, Fietzek UM, et al. (2004) Sonography-guided injection of botulinum toxin in children with cerebral palsy. *Lancet* 363:249-250
- (25) Binder WJ, Blitzer A (2003) Treatment of migraine headache with botulinum toxin type A. *Facial Plast Surg Clin North Am* 11:465-475
- (26) Blackburn M, van Vliet P, Mockett SP (2002) Reliability of measurements obtained with the modified Ashworth scale in the lower extremities of people with stroke. *Phys Ther* 82:25-34
- (27) Blasi J, Chapman ER, Link E, et al. (1993) Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature* 365:160-163
- (28) Blitzer A, Binder WJ, Aviv JE, et al. (1997) The management of hyperfunctional facial lines with botulinum toxin. A collaborative study of 210 injection sites in 162 patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123:389-392
- (29) Bohannon RW, Smith MB (1987) Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 67:206-207
- (30) Borodic G, Johnson E, Goodnough M, et al. (1996) Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, and problems with available materials. *Neurology* 46:26-29
- (31) Borton DC, Walker K, Pirpiris M, et al. (2001) Isolated calf lengthening in cerebral palsy. Outcome analysis of risk factors. *J Bone Joint Surg Br* 83:364-370
- (32) Bower E (1999) A guide to physiotherapy techniques in cerebral palsy. *Curr Paediatr* 9:79-83
- (33) Boyd R, Barwood S, Ballieu C, et al. (1998) Validity of a clinical measure of spasticity in children with cerebral palsy in a double-blinded randomised controlled clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 40:7 (abstract)
- (34) Boyd R, Graham HK (1997) Botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy: indications and outcome. *Eur J Neurol* 4:S15-S22
- (35) Boyd R, Graham HK (1999) Objective measurement of clinical findings in the use of botulinum toxin type A for the management of children with cerebral palsy. *Eur J Neurol* 6:S23-S35
- (36) Boyd RN, Pliatsios V, Starr R, et al. (2000) Biomechanical transformation of the gastroc-soleus muscle with botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 42:32-41
- (37) Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, et al. (1999) Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology* 53:1439-1446
- (38) Brin MF (1997) Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve Suppl* 6:S146-168
- (39) Brin MF (1997) Dosing, administration, and a treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult-onset spasticity. Spasticity Study Group. *Muscle Nerve Suppl* 6:S208-220
- (40) Brin MF, Lew MF, Adler CH, et al. (1999) Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology* 53:1431-1438
- (41) Brisinda G, Bentivoglio AR, Maria G, et al. (2004) Treatment with botulinum neurotoxin of gastrointestinal smooth muscles and sphincters spasms. *Mov Disord* 19 Suppl 8:S146-156

- (42) Buckon CE, Thomas SS, Jakobson-Huston S, et al. (2001) Comparison of three ankle-foot orthosis configurations for children with spastic hemiplegia. *Dev Med Child Neurol* 43:371-378
- (43) Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ (1949) The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J Physiol* 109:10-24
- (44) Bushara KO, Park DM, Jones JC, et al. (1996) Botulinum toxin--a possible new treatment for axillary hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol* 21:276-278
- (45) Cans C (2000) Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)*. *Dev Med Child Neurol* 42:816-824
- (46) Carr LJ, Cosgrove AP, Gringras P, et al. (1998) Position paper on the use of botulinum toxin in cerebral palsy. UK Botulinum Toxin and Cerebral Palsy Working Party. *Arch Dis Child* 79:271-273
- (47) Chambers HG (1997) The surgical treatment of spasticity. *Muscle Nerve Suppl* 6:S121-128
- (48) Childers MK, Stacy M, Cooke DL, et al. (1996) Comparison of two injection techniques using botulinum toxin in spastic hemiplegia. *Am J Phys Med Rehabil* 75:462-469
- (49) Chin TY, Nattrass GR, Selber P, et al. (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
- (50) Clopton N, Dutton J, Featherston T, et al. (2005) Interrater and intrarater reliability of the Modified Ashworth Scale in children with hypertonia. *Pediatr Phys Ther* 17:268-274
- (51) Cordivari C, Misra VP, Catania S, et al. (2004) New therapeutic indications for botulinum toxins. *Mov Disord* 19 Suppl 8:S157-161
- (52) Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, et al. (1998) Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomised prospective trial. *J Pediatr Orthop* 18:304-311
- (53) Corry IS, Cosgrove AP, Walsh EG, et al. (1997) Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. *Dev Med Child Neurol* 39:185-193
- (54) Cosgrove AP, Corry IS, Graham HK (1994) Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 36:386-396
- (55) Cosgrove AP, Graham HK (1994) Botulinum toxin A prevents the development of contractures in the hereditary spastic mouse. *Dev Med Child Neurol* 36:379-385
- (56) Cottalorda J, Gautheron V, Metton G, et al. (2000) Toe-walking in children younger than six years with cerebral palsy. The contribution of serial corrective casts. *J Bone Joint Surg Br* 82:541-544
- (57) Curra A, Trompetto C, Abbruzzese G, et al. (2004) Central effects of botulinum toxin type A: evidence and supposition. *Mov Disord* 19 Suppl 8:S60-64
- (58) Cusick A, McIntyre S, Novak I, et al. (2006) A comparison of goal attainment scaling and the Canadian Occupational Performance Measure for paediatric rehabilitation research. *Pediatr Rehabil* 9:149-157
- (59) Damiano DL (2006) Activity, Activity, Activity: Rethinking Our Physical Therapy Approach to Cerebral Palsy. *Phys Ther*
- (60) Dammann O, Leviton A (1997) Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 42:1-8
- (61) Dammann O, Leviton A (2000) Brain damage in preterm newborns: biological response modification as a strategy to reduce disabilities. *J Pediatr* 136:433-438
- (62) Das TK, Park DM (1989) Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. *Postgrad Med J* 65:208-210

- (63) de Paiva A, Meunier FA, Molgo J, et al. (1999) Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:3200-3205
- (64) Delgado MR, Albright AL (2003) Movement disorders in children: definitions, classifications, and grading systems. *J Child Neurol* 18 Suppl 1:S1-8
- (65) Dengler R, Neyer U, Wohlfarth K, et al. (1992) Local botulinum toxin in the treatment of spastic drop foot. *J Neurol* 239:375-378
- (66) Devriese PP (1999) On the discovery of *Clostridium botulinum*. *J Hist Neurosci* 8:43-50
- (67) Eames NW, Baker R, Hill N, et al. (1999) The effect of botulinum toxin A on gastrocnemius length: magnitude and duration of response. *Dev Med Child Neurol* 41:226-232
- (68) Eleopra R, Tugnoli V, Quatralo R, et al. (2004) Different types of botulinum toxin in humans. *Mov Disord* 19 Suppl 8:S53-59
- (69) Eleopra R, Tugnoli V, Rossetto O, et al. (1997) Botulinum neurotoxin serotype C: a novel effective botulinum toxin therapy in human. *Neurosci Lett* 224:91-94
- (70) Erbguth FJ (2004) Historical notes on botulism, *Clostridium botulinum*, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Mov Disord* 19 Suppl 8:S2-6
- (71) Fehlings D, Rang M, Glazier J, et al. (2000) An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Pediatr* 137:331-337
- (72) Filippi GM, Errico P, Santarelli R, et al. (1993) Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol* 113:400-404
- (73) Flett PJ, Stern LM, Waddy H, et al. (1999) Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 35:71-77
- (74) Forssberg H, Tedroff KB (1997) Botulinum toxin treatment in cerebral palsy: intervention with poor evaluation? *Dev Med Child Neurol* 39:635-640
- (75) Fosang AL, Galea MP, McCoy AT, et al. (2003) Measures of muscle and joint performance in the lower limb of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 45:664-670
- (76) Foster L, Clapp L, Erickson M, et al. (2001) Botulinum toxin A and chronic low back pain: a randomized, double-blind study. *Neurology* 56:1290-1293
- (77) Fowler EG, Ho TW, Nwigwe AI, et al. (2001) The effect of quadriceps femoris muscle strengthening exercises on spasticity in children with cerebral palsy. *Phys Ther* 81:1215-1223
- (78) Gajdosik RL, Bohannon RW (1987) Clinical measurement of range of motion. Review of goniometry emphasizing reliability and validity. *Phys Ther* 67:1867-1872
- (79) Garcia A, Fulton JE, Jr. (1996) Cosmetic denervation of the muscles of facial expression with botulinum toxin. A dose-response study. *Dermatol Surg* 22:39-43
- (80) Glogau RG (1998) Botulinum A neurotoxin for axillary hyperhidrosis. No sweat Botox. *Dermatol Surg* 24:817-819
- (81) Gormley ME (1996) Practical muscle anatomy and function in spasticity. V: O'Brien FC, eds *Physiology and management of spasticity*. Deerfield:23-25
- (82) Gormley ME, Jr., Krach LE, Piccini L (2001) Spasticity management in the child with spastic quadriplegia. *Eur J Neurol* 8 Suppl 5:127-135
- (83) Goschel H, Wohlfarth K, Frevert J, et al. (1997) Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies--therapeutic consequences. *Exp Neurol* 147:96-102

- (84) Gracies JM, Elovic E, McGuire J, et al. (1997) Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part I: Local treatments. *Muscle Nerve Suppl* 6:S61-91
- (85) Graham HK (2000) Botulinum toxin A in cerebral palsy: functional outcomes. *J Pediatr* 137:300-303
- (86) Graham HK (2001) Botulinum toxin type A management of spasticity in the context of orthopaedic surgery for children with cerebral palsy. *Eur J Neurol* 8:30-39
- (87) Graham HK, Aoki KR, Autti-Ramo I, et al. (2000) Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture* 11:67-79
- (88) Greene P, Fahn S, Diamond B (1994) Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 9:213-217
- (89) Greene PE, Fahn S (1993) Use of botulinum toxin type F injections to treat torticollis in patients with immunity to botulinum toxin type A. *Mov Disord* 8:479-483
- (90) Haas BM, Bergström E, Jamous A, et al. (1996) The inter rater reliability of the original and the modified Ashworth Scale for the assessment of spasticity in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 34:560-564
- (91) Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, et al. (2001) Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Paediatr* 90:271-277
- (92) Hallett M (1999) One man's poison--clinical applications of botulinum toxin. *N Engl J Med* 341:118-120
- (93) Haugh AB, Pandyan AD, Johnson GR (2006) A systematic review of the Tardieu Scale for the measurement of spasticity. *Disabil Rehabil* 28:899-907
- (94) Heinen F, Berweck S, Herrmann J, et al. (2001) Botulinum-Toxin A, Lokale Pharmakotherapie bei spastischen Bewegungsstörungen im Kindesalter. *Kinderärztliche Praxis* 1:1-8
- (95) Heinen F, Linder M, Mall V, et al. (1999) Adductor spasticity in children with cerebral palsy and treatment with botulinum toxin type A: the parent's view of functional outcome. *Eur J Neurol* 6:S47-S50
- (96) Heinen F, Mall V, Wissel J, et al. (1997) Botulinum-Toxin A, Neue Möglichkeiten in der Behandlung spastischer Bewegungsstörungen. *Monatsschrift Kinderheilkd* 145:1088-1092
- (97) Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, et al. (2006) European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 10:215-225
- (98) Heinen F, Schroeder AS, Fietzek U, et al. (2006) When it comes to botulinum toxin, children and adults are not the same: Multimuscle option for children with cerebral palsy. *Mov Disord*
- (99) Heinen F, Wissel J, Philipsen A, et al. (1997) Interventional neuropediatrics: treatment of dystonic and spastic muscular hyperactivity with botulinum toxin A. *Neuropediatrics* 28:307-313
- (100) Herrero BA, Ecklung AE, Streett CS, et al. (1967) Experimental botulism in monkeys--a clinical pathological study. *Exp Mol Pathol* 6:84-95
- (101) Herrmann J, Geth K, Mall V, et al. (2004) Clinical impact of antibody formation to botulinum toxin A in children. *Ann Neurol* 55:732-735
- (102) Hesse S, Jahnke MT, Luecke D, et al. (1995) Short-term electrical stimulation enhances the effectiveness of Botulinum toxin in the treatment of lower limb spasticity in hemiparetic patients. *Neurosci Lett* 201:37-40
- (103) Houltram J, Noble I, Boyd RN, et al. (2001) Botulinum toxin type A in the management of equinus in children with cerebral palsy: an evidence-based economic evaluation. *Eur J Neurol* 8 Suppl 5:194-202

- (104) Hughes R, Whaler BC (1962) Influence of nerve-ending activity and of drugs on the rate of paralysis of rat diaphragm preparations by Cl. botulinum type A toxin. *J Physiol* 160:221-233
- (105) Ivanhoe CB, Reistetter TA (2004) Spasticity: the misunderstood part of the upper motor neuron syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 83:S3-9
- (106) Jankovic J (2004) Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:951-957
- (107) Jankovic J (2004) Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord* 19 Suppl 8:S109-115
- (108) Jankovic J, Brin MF (1991) Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 324:1186-1194
- (109) Jankovic J, Brin MF (1997) Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications. *Muscle Nerve Suppl* 6:S129-145
- (110) Jankovic J, Schwartz K (1991) Botulinum toxin treatment of tremors. *Neurology* 41:1185-1188
- (111) Johnson EA (1999) Clostridial toxins as therapeutic agents: benefits of nature's most toxic proteins. *Annu Rev Microbiol* 53:551-575
- (112) Jost WH, Naumann M (2004) Botulinum toxin in neuro-urological disorders. *Mov Disord* 19 Suppl 8:S142-145
- (113) Karp BI (2004) Botulinum toxin treatment of occupational and focal hand dystonia. *Mov Disord* 19 Suppl 8:S116-119
- (114) Kirschner J, Berweck S, Mall V, et al. (2001) Botulinum toxin treatment in cerebral palsy: evidence for a new treatment option. *J Neurol* 248 Suppl 1:28-30
- (115) Kirschner J, Berweck S, Mall V, et al. (2001) Botulinumtoxin - Neue Therapieoption für Kinder mit Zerebralparese. *Deutsches Ärzteblatt* 98:A3375-3379
- (116) Koman LA, Brashear A, Rosenfeld S, et al. (2001) Botulinum toxin type a neuromuscular blockade in the treatment of equinus foot deformity in cerebral palsy: a multicenter, open-label clinical trial. *Pediatrics* 108:1062-1071
- (117) Koman LA, Mooney JF, 3rd, Smith B, et al. (1993) Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop* 13:489-495
- (118) Koman LA, Mooney JF, 3rd, Smith BP, et al. (1994) Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial. *J Pediatr Orthop* 14:299-303
- (119) Koman LA, Mooney JF, 3rd, Smith BP, et al. (2000) Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BOTOX Study Group. J Pediatr Orthop* 20:108-115
- (120) Koman LA, Paterson Smith B, Balkrishnan R (2003) Spasticity associated with cerebral palsy in children: guidelines for the use of botulinum A toxin. *Paediatr Drugs* 5:11-23
- (121) Koman LA, Smith BP, Shilt JS (2004) Cerebral palsy. *Lancet* 363:1619-1631
- (122) Krägeloh-Mann I (2001) Zerebralparesen. In: *Pädiatrie*, Speer, P.C., Gahr, M.:1.Auflage: 262-268
- (123) Krigger KW (2006) Cerebral palsy: an overview. *Am Fam Physician* 73:91-100
- (124) Kwak CH, Hanna PA, Jankovic J (2000) Botulinum toxin in the treatment of tics. *Arch Neurol* 57:1190-1193
- (125) Lance JW (1980) The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 30:1303-1313
- (126) Lew MF, Adornato BT, Duane DD, et al. (1997) Botulinum toxin type B: a double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology* 49:701-707

- (127) Linder M, Schindler G, Michaelis U, et al. (2001) Medium-term functional benefits in children with cerebral palsy treated with botulinum toxin type A: 1-year follow-up using gross motor function measure. *Eur J Neurol* 8 Suppl 5:120-126
- (128) Love SC, Valentine JP, Blair EM, et al. (2001) The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 8 Suppl 5:50-58
- (129) Mackey AH, Lobb GL, Walt SE, et al. (2003) Reliability and validity of the Observational Gait Scale in children with spastic diplegia. *Dev Med Child Neurol* 45:4-11
- (130) Mall V, Heinen F, Kirschner J, et al. (2000) Evaluation of botulinum toxin A therapy in children with adductor spasm by gross motor function measure. *J Child Neurol* 15:214-217
- (131) Mall V, Heinen F, Siebel A, et al. (2006) Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dev Med Child Neurol* 48:10-13
- (132) Mayer NH (1997) Clinicophysiological concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. *Muscle Nerve Suppl* 6:S1-13
- (133) McLaughlin J, Bjornson K, Temkin N, et al. (2002) Selective dorsal rhizotomy: meta-analysis of three randomized controlled trials. *Dev Med Child Neurol* 44:17-25
- (134) Mehrholz J, Wagner K, Meissner D, et al. (2005) Reliability of the Modified Tardieu Scale and the Modified Ashworth Scale in adult patients with severe brain injury: a comparison study. *Clin Rehabil* 19:751-759
- (135) Mezaki T, Kaji R, Kohara N, et al. (1995) Comparison of therapeutic efficacies of type A and F botulinum toxins for blepharospasm: a double-blind, controlled study. *Neurology* 45:506-508
- (136) Molenaers G, Desloovere K, Eyssen M, et al. (1999) Botulinum toxin type A treatment of cerebral palsy: an integrated approach. *Eur J Neurol* 6:S51-S57
- (137) Molloy FM, Shill HA, Kealin-Lang A, et al. (2002) Accuracy of muscle localization without EMG: implications for treatment of limb dystonia. *Neurology* 58:805-807
- (138) Montecucco C, Schiavo G, Tugnoli V, et al. (1996) Botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic applications. *Mol Med Today* 2:418-424
- (139) Morris C, Kurinczuk JJ, Fitzpatrick R (2005) Child or family assessed measures of activity performance and participation for children with cerebral palsy: a structured review. *Child Care Health Dev* 31:397-407
- (140) Morton RE, Hankinson J, Nicholson J (2004) Botulinum toxin for cerebral palsy; where are we now? *Arch Dis Child* 89:1133-1137
- (141) Naumann M, Jankovic J (2004) Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 20:981-990
- (142) Naumann M, Jost W (2004) Botulinum toxin treatment of secretory disorders. *Mov Disord* 19 Suppl 8:S137-141
- (143) Nelson KB (2002) The epidemiology of cerebral palsy in term infants. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8:146-150
- (144) Nelson KB, Grether JK (1999) Causes of cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr* 11:487-491
- (145) NINDS (2007) National Institute of Neurological Disorders and Stroke (US), National Institutes of Health, Bethesda, MD. at: http://www.ninds.nih.gov/disorders/cerebral_palsy/detail_cerebral_palsy.htm; accessed online: 27.Juni 2007
- (146) O'Brien CF (1997) Injection techniques for botulinum toxin using electromyography and electrical stimulation. *Muscle Nerve Suppl* 6:S176-180

- (147) Ohata K, Tsuboyama T, Haruta T, et al. (2008) Relation between muscle thickness, spasticity, and activity limitations in children and adolescents with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 50:152-156
- (148) Ohata K, Tsuboyama T, Ichihashi N, et al. (2006) Measurement of muscle thickness as quantitative muscle evaluation for adults with severe cerebral palsy. *Phys Ther* 86:1231-1239
- (149) O'Shea TM (2002) Cerebral Palsy in very Preterm Infants: New Epidemiological Insights. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*:135-145
- (150) Pal PK, Calne DB, Calne S, et al. (2000) Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. *Neurology* 54:244-247
- (151) Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. (1997) Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 39:214-223
- (152) Palisano RJ (1993) Validity of goal attainment scaling in infants with motor delays. *Phys Ther* 73:651-658; discussion 658-660
- (153) Palisano RJ, Cameron D, Rosenbaum PL, et al. (2006) Stability of the gross motor function classification system. *Dev Med Child Neurol* 48:424-428
- (154) Palisano RJ, Haley SM, Brown DA (1992) Goal attainment scaling as a measure of change in infants with motor delays. *Phys Ther* 72:432-437
- (155) Pandyan AD, Johnson GR, Price CI, et al. (1999) A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. *Clin Rehabil* 13:373-383
- (156) Pandyan AD, Price CI, Barnes MP, et al. (2003) A biomechanical investigation into the validity of the modified Ashworth Scale as a measure of elbow spasticity. *Clin Rehabil* 17:290-293
- (157) Pandyan AD, Vuadens P, van Wijck FM, et al. (2002) Are we underestimating the clinical efficacy of botulinum toxin (type A)? Quantifying changes in spasticity, strength and upper limb function after injections of Botox to the elbow flexors in a unilateral stroke population. *Clin Rehabil* 84:654-660
- (158) Patrick E, Ada L (2006) The Tardieu Scale differentiates contracture from spasticity whereas the Ashworth Scale is confounded by it. *Clin Rehabil* 20:173-182
- (159) Perry J (1993) Determinants of muscle function in the spastic lower extremity. *Clin Orthop Relat Res*:10-26
- (160) Pharoah PO (2001) Twins and cerebral palsy. *Acta Paediatr Suppl* 90:6-10
- (161) Pidcock FS (2004) The emerging role of therapeutic botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy. *J Pediatr* 145:S33-35
- (162) Relja M, Telarovic S (2004) Botulinum toxin in tension-type headache. *J Neurol* 251 Suppl 1:I12-14
- (163) 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 Suppl 5:98-108
- (164) Romkes J, Brunner R (2002) Comparison of a dynamic and a hinged ankle-foot orthosis by gait analysis in patients with hemiplegic cerebral palsy. *Gait Posture* 15:18-24
- (165) Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, et al. (1996) Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle Nerve* 19:488-496
- (166) Rosenbaum PL, Walter SD, Hanna SE, et al. (2002) Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. *Jama* 288:1357-1363

- (167) Ross SA, Engsberg JR (2007) Relationships between spasticity, strength, gait, and the GMFM-66 in persons with spastic diplegia cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 88:1114-1120
- (168) Russell DJ, Avery LM, Rosenbaum PL, et al. (2000) Improved scaling of the gross motor function measure for children with cerebral palsy: evidence of reliability and validity. *Phys Ther* 80:873-885
- (169) Russell DJ, Rosenbaum PL, Cadman DT, et al. (1989) The gross motor function measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev Med Child Neurol* 31:341-352
- (170) Russman BS, Ashwal S (2004) Evaluation of the child with cerebral palsy. *Semin Pediatr Neurol* 11:47-57
- (171) Russman BS, Tilton A, Gormley ME, Jr. (1997) Cerebral palsy: a rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin in treatment. *Muscle Nerve Suppl* 6:S181-193
- (172) Sanger TD, Delgado MR, Gaebler-Spira D, et al. (2003) Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. *Pediatrics* 111:e89-97
- (173) Schantz EJ, Johnson EA (1992) Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev* 56:80-99
- (174) Schiavo G, Rossetto O, Catsicas S, et al. (1993) Identification of the nerve terminal targets of botulinum neurotoxin serotypes A, D, and E. *J Biol Chem* 268:23784-23787
- (175) Schiavo G, Rossetto O, Montecucco C (1994) Clostridial neurotoxins as tools to investigate the molecular events of neurotransmitter release. *Semin Cell Biol* 5:221-229
- (176) Scholtes VA, Becher JG, Beelen A, et al. (2006) Clinical assessment of spasticity in children with cerebral palsy: a critical review of available instruments. *Dev Med Child Neurol* 48:64-73
- (177) Schwerin A, Berweck S, Fietzek UM, et al. (2004) Botulinum toxin B treatment in children with spastic movement disorders: a pilot study. *Pediatr Neurol* 31:109-113
- (178) Scott AB (1980) Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 87:1044-1049
- (179) Scott AB (1981) Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 79:734-770
- (180) Sesardic D, Jones RG, Leung T, et al. (2004) Detection of antibodies against botulinum toxins. *Mov Disord* 19 Suppl 8:S85-91
- (181) Shaari CM, Sanders I (1993) Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. *Muscle Nerve* 16:964-969
- (182) Sheean G (2002) The pathophysiology of spasticity. *Eur J Neurol* 9 Suppl 1:3-9; discussion 53-61
- (183) Silberstein S, Mathew N, Saper J, et al. (2000) Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 40:445-450
- (184) Simpson LL (1979) The action of botulinum toxin. *Rev Infect Dis* 1:656-662
- (185) Simpson LL (1981) The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev* 33:155-188
- (186) Sloan RL, Sinclair E, Thompson J, et al. (1992) Inter-rater reliability of the modified Ashworth Scale for spasticity in hemiplegic patients. *Int J Rehabil Res* 15:158-161
- (187) Snow BJ, Tsui JK, Bhatt MH, et al. (1990) Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol* 28:512-515

- (188) Steenbeek D, Ketelaar M, Galama K, et al. (2007) Goal attainment scaling in paediatric rehabilitation: a critical review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 49:550-556
- (189) Stein S, Michaelis R (2001) Die Therapie mit Botulinum Toxin A bei Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen - Die Rolle der Physiotherapie. *Z. f. Physiotherapeuten* 53:606-615
- (190) Strassburg HM (2001) Therapiemethoden. In: Pädiatrie, Speer, P.C., Gahr, M.:1.Auflage: 1011-1013
- (191) Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, et al. (1999) Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait Posture* 10:1-9
- (192) Tardieu G, Shentoub S, Delarue R (1954) [Research on a technic for measurement of spasticity.]. *Rev Neurol (Paris)* 91:143-144
- (193) Tilton AH (2004) Management of spasticity in children with cerebral palsy. *Semin Pediatr Neurol* 11:58-65
- (194) Tilton AH, Maria BL (2001) Consensus statement on pharmacotherapy for spasticity. *J Child Neurol* 16:66-67
- (195) Ubhi T, Bhakta BB, Ives HL, et al. (2000) Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 83:481-487
- (196) van Wijck FM, Pandyan AD, Johnson GR, et al. (2001) Assessing motor deficits in neurological rehabilitation: patterns of instrument usage. *Neurorehabil Neural Repair* 15:23-30
- (197) Wall SA, Chait LA, Temlett JA, et al. (1993) Botulinum A chemodenervation: a new modality in cerebral palsied hands. *Br J Plast Surg* 46:703-706
- (198) Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA (2000) Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicon* 38:245-258
- (199) Westhoff B, Reissig A (2006) Botulinumtoxin: Outcome-Evaluation an der unteren Extremität. *Neuropädiatrie* 5.Jg.:70-78
- (200) Wissel J, Heinen F, Schenkel A, et al. (1999) Botulinum toxin A in the management of spastic gait disorders in children and young adults with cerebral palsy: a randomized, double-blind study of "high-dose" versus "low-dose" treatment. *Neuropediatrics* 30:120-124
- (201) Woo R (2001) Spasticity: orthopedic perspective. *J Child Neurol* 16:47-53
- (202) Wood E, Rosenbaum P (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
- (203) Yam WK, Leung MS (2006) Interrater reliability of Modified Ashworth Scale and Modified Tardieu Scale in children with spastic cerebral palsy. *J Child Neurol* 21:1031-1035
- (204) Young RR (1994) Spasticity: a review. *Neurology* 44:S12-20

8. Anhang

Gross Motor Function Classification System

Stufe I	Gehen ohne Einschränkungen; Einschränkungen der höheren motorischen Fähigkeiten
< 2. LJ	Bewegt sich in und aus dem Sitz auf dem Boden Freies Sitzen ohne Abstützen auf dem Boden, beide Hände frei zum Spielen Krabbelt, zieht sich zum Stand hoch Geht einige Schritte mit Festhalten an Möbeln entlang, freies Gehen zwischen dem 18. Lebensmonat und dem 2. Lebensjahr ohne Gehhilfen
2.-4. LJ	Freies Sitzen auf dem Boden, beide Hände frei zum Spielen Bewegungsübergänge in und aus dem Sitz am Boden und zum Stand ohne fremde Hilfe möglich Bevorzugte Fortbewegung: freies Gehen (ohne Unterstützung/ Gehhilfen)
4.-6. LJ	Selbständiges Hinsetzen/ Aufstehen von einem Stuhl ohne Hilfe der Hände Selbständiges Hochkommen vom Boden und aus einem Stuhl ohne Hilfe von Gegenständen zur Unterstützung Freies Gehen (ohne Gehhilfen) innerhalb/ außerhalb der Wohnung, freies Treppensteigen, beginnt zu rennen und zu hüpfen
6.-12. LJ	Freies Gehen innerhalb und außerhalb der Wohnung Freies Treppensteigen ohne Einschränkung möglich Rennen/ Hüpfen möglich, qualitativ (Geschwindigkeit, Koordination, Balance) eingeschränkt

Stufe II	Freies Gehen ohne Gehhilfen; Einschränkungen beim Gehen außerhalb der Wohnung und auf der Straße
< 2. LJ	Freies Sitzen auf dem Boden, evtl. Abstützen mit den eigenen Händen um das Gleichgewicht zu halten Robben in Bauchlage, Krabbeln Kann sich möglicherweise in den Stand hochziehen und einige Schritte mit Festhalten an Möbeln gehen
2.-4. LJ	Freies Sitzen am Boden, evtl. Gleichgewichtsprobleme, wenn beide Hände frei sind, um mit Gegenständen zu hantieren Bewegungsübergänge in und aus dem Sitz ohne fremde Hilfe möglich Gelangt von stabiler Unterlage in den Stand Reziprokes Krabbeln Bevorzugte Fortbewegung: Gehen an Möbeln entlang oder mit Hilfsmitteln
4.-6. LJ	Freies Sitzen auf dem Stuhl, Hände frei, um mit Gegenständen zu hantieren Selbständiges Aufstehen und Hinsetzen (von Stuhl und Boden) mit Hilfe der Hände, oft stabile Unterlage zum Abstützen benötigt Freies Gehen (ohne Gehhilfen) innerhalb der Wohnung und für kurze Strecken auf ebenem Grund außerhalb der Wohnung Treppensteigen mit Festhalten am Geländer; Rennen und Springen nicht möglich
6.-12. LJ	Freies Gehen innerhalb und außerhalb der Wohnung; aber Schwierigkeiten auf unebenem Untergrund, bei Gefälle oder ungewohnter Umgebung (z.B. Menschenmenge, beengte Wege) Treppensteigen mit Festhalten am Geländer möglich Rennen/ Hüpfen bestenfalls eingeschränkt möglich

Stufe III	Gehen mit Gehhilfen, Einschränkungen beim Gehen außerhalb der Wohnung und auf der Straße
< 2. LJ	Sitz auf dem Boden, benötigt Unterstützung an der Lendenwirbelsäule Rollen und vorwärts robben auf dem Bauch
2.-4. LJ	Freies Sitzen auf dem Boden häufig nur im "W-Sitz" (Sitz zwischen flektierten und nach innen rotierten Hüften und Knien), Sitzposition eventuell nur mit Hilfestellung einzunehmen Bevorzugte Fortbewegung: Robben (auf dem Bauch) oder Krabbeln (oftmals nicht reziprok) Kann sich möglicherweise von stabiler Unterlage zum Stand hochziehen und seitlich eine kurze Strecke gehen Geht mit Gehhilfen im Haus und benötigt Hilfestellung beim Drehen und Richtungswechsel
4.-6. LJ	Sitzt auf normalem Stuhl, evtl. Unterstützung im Becken- oder Rumpfbereich notwendig zur Optimierung der Handfunktion Aufstehen/ Hinsetzen aus dem Stuhl mit Hilfe der Arme möglich Selbständiges Gehen mit Gehhilfen auf ebenem Untergrund, Treppensteigen mit Unterstützung einer Hilfsperson Über längere Entfernungen oder auf unebenem Untergrund wird das Kind meist transportiert oder im Rollstuhl geschoben
6.-12. LJ	Gehen mit Hilfsmitteln innerhalb/ außerhalb der Wohnung auf ebenem Untergrund Möglicherweise Treppensteigen mit Festhalten am Geländer Abhängig von der motorischen Funktion der oberen Extremität evtl. selbständige Fortbewegung im Rollstuhl Für längere Entfernungen oder auf unebenem Terrain wird das Kind geschoben

Stufe IV	Selbständige Fortbewegung eingeschränkt; Kinder werden geschoben oder benützen E-Rollstuhl für draußen und auf der Straße
< 2. LJ	Kopfkontrolle vorhanden, aber beim Sitzen auf dem Boden Unterstützung am Rumpf erforderlich Selbständiges Drehen von Bauchlage in Rückenlage und manchmal von Rückenlage in Bauchlage
2.-4. LJ	Sitzt auf dem Boden (Sitzposition nur durch Hilfestellung einzunehmen), Hände werden zum Abstützen benötigt, um Gleichgewicht und Aufrichtung zu halten Häufig werden speziell angepaßte Hilfsmittel zum Sitzen und Stehen benötigt Selbständige Fortbewegung über kurze Strecken (innerhalb eines Raumes) durch Rollen, Robben oder nicht reziprokes Krabbeln
4.-6. LJ	Angepaßte Sitzvorrichtungen zur Stabilisierung des Rumpfes und zur Optimierung der Handfunktion Aufstehen/ Hinsetzen aus dem Stuhl mit Hilfe von Erwachsenen oder einer stabilen Unterlage zum Abstützen Geht allenfalls kurze Strecken am Rollator unter Aufsicht, aber Schwierigkeiten beim Richtungswechsel oder beim Halten des Gleichgewichts auf unebenem Untergrund Außerhalb des Hauses wird das Kind transportiert oder im Rollstuhl geschoben, eventuell selbständige Fortbewegung durch E-Rollstuhl
6.-12. LJ	Das funktionelle vor dem 6. Lebensjahr erreichte Niveau wird gehalten, evtl. vermehrter Einsatz des Rollstuhles zu Hause, in der Schule und außerhalb des Hauses Eventuell selbständige Fortbewegung mittels E-Rollstuhl

Stufe V	Selbständige Fortbewegung selbst mit elektrischen Hilfsmitteln stark eingeschränkt
< 2. LJ	Willkürliche Kontrolle von Bewegungen ist stark eingeschränkt Weder im Sitzen noch in Bauchlage kann der Kopf und Rumpf gegen die Schwerkraft aufrecht gehalten werden Zum Drehen wird Hilfestellung benötigt
2.-12. LJ	Willkürliche Kontrolle von Bewegungen ist stark eingeschränkt Weder im Sitzen noch in Bauchlage kann der Kopf und Rumpf gegen die Schwerkraft aufrecht gehalten werden Jegliche motorische Funktion beeinträchtigt, keine selbständige Fortbewegung Funktionelle Einschränkungen im Sitzen und im Stehen, die auch mit angepaßten Hilfsmitteln nicht vollständig kompensiert werden können; in Einzelfällen wird Eigenmobilität mit speziell angepaßtem E-Rollstuhl erreicht

Tab. 17: Ausführliche Darstellung des Gross Motor Function Classification System nach Palisano et al. [Palisano R, et al., 1997, 151] (Deutsche Übersetzung: 2002, Arbeitsgruppe Bewegungsstörungen Klinik Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen Universitätsklinikum Freiburg im Breisgau)

Abkürzungen

BoNT	Botulinum(neuro)toxin
BoNT/A	Botulinum(neuro)toxin A
BoNT/B	Botulinum(neuro)toxin B
GAS	Goal Attainment Scaling
GMFCS	Gross Motor Function Classification System
GMFM	Gross Motor Function Measure
KI	95%-Konfidenzintervall
MAS	modifizierte Ashworth-Skala
MTS	modifizierte Tardieu-Skala
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PEDI	Pediatric Evaluation of Disability Inventory
SCPE	Surveillance of Cerebral Palsy in Europe
U	Mouse Unit

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Wirkungsmechanismus von Botulinumtoxin	S. 5
Abb. 2: Graphische Darstellung der Bewertungen nach dem GAS	S. 55
Abb. 3: Graphische Darstellung der MAS-Scores	S. 56
Abb. 4: Vierfeldertafeln 1-10 für die MAS	S. 57/ 58
Abb. 5: Graphische Darstellung der MTS-Scores	S. 60
Abb. 6: Vierfeldertafeln 11 – 20b für die MTS	S. 61/ 62

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klassifikation der Zerebralparese nach SCPE	S. 17
Tab. 2: Die MAS nach Bohannon et al.	S. 31
Tab. 3: Die MTS nach Boyd et al.	S. 32
Tab. 4: Das GAS nach Palisano	S. 34
Tab. 5: Beispiel für das GAS	S. 34
Tab. 6: Kurzfassung des GMFCS nach Palisano et al.	S. 35
Tab. 7: ROM	S. 37
Tab. 8: Muskeln bzw. Muskelgruppen der drei untersuchten Bereiche (Sprunggelenk, Kniegelenk, Knieabstand)	S. 41
Tab. 9: Übersicht über die wichtigsten Parameter der Datenbank	S. 45
Tab. 10: Beschreibung des Patientenkollektivs	S. 53
Tab. 11: Botox® - Mittlere applizierte Dosis für die einzelnen Muskeln	S. 54
Tab. 12: Dysport® - Mittlere applizierte Dosis für die einzelnen Muskeln	S. 54
Tab. 13: MAS – Therapieansprechrates im Abbild des GAS und Verbesserungsrate im Abbild der MAS	S. 58
Tab. 14: MAS - Ergebnisse der statistischen Auswertung	S. 59
Tab. 15: MTS – Therapieansprechrates im Abbild des GAS und Verbesserungsrate im Abbild der MTS	S. 63
Tab. 16: MTS - Ergebnisse der statistischen Auswertung	S. 64
Tab. 17: Das GMFCS nach Palisano et al. (ausführliche Fassung)	S. 91-93

9. Danksagung

Mein Dank gilt vor allem Herrn Prof. Dr. med. Heinen für die Überlassung des Themas, sowie Herrn Dr. med. Berweck und Herrn Dr. med. Schröder für die fachliche Betreuung dieser Arbeit.

Ganz herzlich danken möchte ich auch meinen Eltern, die mir durch ihre moralische und finanzielle Unterstützung mein Studium und diese Arbeit ermöglicht haben.

Ich danke meinem Freund Oliver, der mir immer mit Geduld und Rat zur Seite steht.

Außerdem möchte ich mich bei allen bedanken, die auf verschiedenste Weise dazu beigetragen haben, diese Arbeit zu einem erfolgreichen Abschluß zu bringen.

10. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Vorname	Susanne Julia
Nachname	Bartels
Geburtsdatum	30.03.1981
Geburtsort	München

Schulbildung

06/2000	Abitur am Werner-Heisenberg-Gymnasium, Garching
08/1997 - 06/1998	Jefferson High School, Cedar Rapids, Iowa / USA Schulaustausch während der 11.Klasse
09/1991 - 06/2000	Werner-Heisenberg-Gymnasium, Garching bei München
09/1987 - 07/1991	Jahn-Grundschule, Neufahrn bei Freising

Studium

2000 - 2007	Studium der Humanmedizin, LMU München
04/2007	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2006	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2002	Ärztliche Vorprüfung

Praktisches Jahr

11/2006 - 03/2007	Chirurgie, Inselspital Bern, Schweiz
08/2006 - 11/2006	Innere Medizin, Krankenhaus Schwabing, München
04/2006 - 08/2006	Pädiatrie, Kinderklinik Dritter Orden, München

Famulaturen

08/2005	Neurologie, Praxis für Neurologie und Psychiatrie, München
02/2005	Pädiatrie, Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Neufahrn
09/2004	Allgemein- und Gefäßchirurgie, Central City Hospital, Kiev
02/2004	Innere Medizin, Wilhelminenspital, Wien
02/2003	Kinderchirurgie, Campus Virchow Klinikum, Berlin

United States Medical Licensing Examination (USMLE)

10/2007	USMLE Step 2 CK
10/2005	USMLE Step 1

Berufliche Tätigkeit

seit 03/2008	Assistenzärztin in der Neurologie, Klinikum Landshut
--------------	--