

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

Abteilung Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie

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

## **Stellenwert der Gross Motor Function Measure**

**(GMFM, Russell et al. 1989)**

## **in der Botulinum-Toxin-A-Therapieevaluation**

Methodenkritische Beurteilung der BTX-A-Evaluationsstudien  
zur optimierten Anwendung der GMFM  
in Klinik und Forschung.

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

vorgelegt von  
**Anette Hasse**  
aus  
Lauterbach  
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. F. Heinen

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Martin Kerschensteiner  
Priv. Doz. Dr. Christoph Lüdling  
Prof. Dr. Thomas Gudermann

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. S. Berweck

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

Tag der mündlichen Prüfung: 08.10.2009

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Definition der Cerebralpareesen	3
1.2.	Diagnostik der Cerebralpareesen	5
1.3.	Spontanverlauf der spastischen Cerebralpareesen	6
1.4.	Behandlungsmöglichkeiten der Cerebralpareesen und Therapieevaluation	9
1.5.	GMFM-Gross Motor Function Measure (Russell et al. 1989)	12
<b>2.</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>25</b>
<b>3.</b>	<b>Methoden</b>	<b>26</b>
3.1.	Literaturrecherche und Suchstrategie	26
3.2.	Methodische Kriterien zur Beurteilung der internen Validität der Studien	28
3.2.1.	Evidenzhierarchie klinischer Therapiestudien nach Sackett et al. (2001)	28
3.2.2.	Evidenz-basierte Qualitätskriterien klinischer Studien nach Jadad et al. (1996)	30
3.2.3.	Bewertung systematischer Fehler (Bias) nach Law et al. (1998)	31
3.3.	GMFM-spezifische Bewertungskriterien	33
3.4.	Praktisches Vorgehen	34
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>35</b>
4.1.	Studienrecherche	35
4.2.	Evidenzhierarchie der recherchierten Studien	40
4.3.	Methodische Beurteilung Jadad-Score	41
4.3.1.	Kriterium: Randomisierung	41
4.3.2.	Kriterium: Verblindung	42
4.3.3.	Kriterium: Analyse ausscheidender Probanden	43
4.4.	Bias-Beurteilung nach Law et al. (1998)	47
4.4.1.	Stichprobenebene	47
4.4.2.	Ebene der Messmethodik	48
4.4.3.	Interventionsebene	50
4.5.	GMFM-spezifische methodische Auswertung der Studien	55

4.6.	GMFM-spezifische inhaltliche Auswertung der Studien	58
4.6.1.	Beschreibung der Studieninhalte	58
4.6.2.	Zusammenfassende Darstellung der GMFM-spezifischen Studienergebnisse	72
4.6.2.1.	Statistisch signifikante Studienergebnisse	72
4.6.2.2.	Statistisch nicht signifikante Studienergebnisse	73
4.6.2.3.	Die GMFM-Leistung beeinflussende Co-Faktoren	79
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>85</b>
5.1.	Methodische Auswertung	85
5.1.1.	Jadad-Score	86
5.1.1.1.	Bedeutung des Randomisierungsprozesses in der Studienplanung	86
5.1.1.2.	Rolle der verdeckten Auswertung	88
5.1.1.3.	Umgang mit aus der Studie ausscheidenden Patienten	89
5.1.2.	Analyse systematischer Fehler nach Law et al. (1998)	90
5.2.	GMFM-spezifische Auswertung	90
5.2.1.	Handhabung des Tests	90
5.2.2.	Stellenwert von GMFM-Gesamt und Zielscore in der Evaluation der BTX-A-Therapie	92
5.2.3.	Testung mit Hilfsmitteln	94
5.3.	Inhaltliche Auswertung der Studienergebnisse	94
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>103</b>
<b>7.</b>	<b>Ausblick</b>	<b>105</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>107</b>
<b>9.</b>	<b>Anhang</b>	<b>119</b>

## 1. Einleitung

2–3 von 1000 lebend geborenen Kindern sind von infantilen Cerebralpareesen (ICP) betroffen (SCPE, 2000). Kinder mit Cerebralpareesen zeigen Entwicklungsstörungen der Haltung und der Bewegung, die zur Aktivitätseinschränkung führen (Bax et al. 2005). Diese sind durch eine sehr frühe, irreversible aber nicht progrediente Schädigung des noch unreifen Gehirns bedingt. Das Leben mit einer Cerebralpareese ist für die Kinder und deren Angehörige mit lebenslangen individuellen und gesellschaftlichen Einschränkungen verbunden. Definiertes Ziel der in die Behandlung cerebralpareetischer Kinder eingebundenen Ärzte und Therapeuten ist, die organischen Folgen zu mildern und eine möglichst weitgehende Partizipation an unserer Gesellschaft zu ermöglichen.

Das Behandlungskonzept der kindlichen Cerebralpareesen verfolgt einen interdisziplinären Ansatz, in welchem Physiotherapie, Orthopädie, Neurochirurgie sowie die medikamentöse Therapie wesentliche Eckpfeiler bilden. Die Botulinum-Toxin-Therapie wird zur fokalen, medikamentösen Behandlung der spastischen Cerebralpareesen eingesetzt.

Wie in vielen anderen Bereichen der Medizin, finden auch auf dem Gebiet der Behandlung der Cerebralpareesen die Grundlagen der evidenz-basierten Medizin Einzug in die Entscheidungsfindung. Therapiekonzepte sollten für Patienten und ihre Angehörige sowie Träger des Gesundheitssystems transparent, zielorientiert und in ihrer Effizienz prüfbar sein. Ziel eines evidenz-basierten Ansatzes in der Therapieevaluation für Kinder mit Cerebralpareesen ist es, optimale Behandlungs- und Fördermaßnahmen sowie Behandlungszeitpunkte definieren zu können. Für die Botulinum-Toxin-Therapie bedeutet dies die Festlegung der Indikationen, Dosierungen und Behandlungsdauer sowie funktions- bzw. kontextbezogene Therapieziele.

Die Evidenz der Therapieevaluationsstudien im Bereich der Botulinum-Toxin-Therapie wurde wiederholt zusammengefasst (Forssberg und Tedroff 1997; Boyd und Hays 2001; Kirschner et al. 2001; Wong 2003; Gough et al. 2005). Der Vergleich der Studien ist aufgrund der Stichprobenheterogenität und der Vielzahl der verwendeten Evaluationsmethoden erschwert. Notwendige Voraussetzung zur adäquaten Evaluation einer Therapie in klinischen Studien sind standardisierte und valide Messverfahren sowie eine angemessene Studienplanung.

Mit der Gross Motor Function Measure (GMFM, Russell et al. 1989) wurde ein evaluatives Messinstrument zur Erfassung von Veränderungen motorischer Funktionen speziell bei Kindern mit spastischen Cerebralpareesen entwickelt. Es erfüllt die methodischen Voraussetzungen für eine valide Messung von Behandlungseffekten. Die hohe Testgüte des Instrumentes hat zu einer raschen internationalen Verbreitung und Anwendung in Klinik und Forschung geführt. Der Einsatz ist verbunden mit dem Anspruch, die Effizienz gängiger Therapieverfahren besser beurteilen zu können.

In dieser Arbeit werden die unter Anwendung der Gross Motor Function Measure (Russell et al. 1989) durchgeführten Therapieevaluationsstudien im Bereich der Botulinum-Toxin-Therapie bei Kindern mit spastischen Cerebralpareesen auf ihre Evidenz hin geprüft. Auf dem Hintergrund der methodischen Qualität der Studien werden die mit der GMFM ermittelten Studienergebnisse zusammengefasst und bewertet. Möglichkeiten und Grenzen des Einsatzes der GMFM als Evaluationsinstrument im Bereich der Botulinum-Toxin-Therapie werden abgeleitet.

## 1.1. Definition der Cerebralpareesen

Mit der SCPE, Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (2000), ist in Europa ein Netzwerk entstanden, welches die Faldefinition und Klassifikation der Cerebralpareesen auf eine einheitliche Basis stellt. Die von der SCPE angewandte Definition der Cerebralpareesen gibt eine Synopsis von Schlüsselementen gegenwärtiger CP-Definitionen.

Die Cerebralpareesen beinhalten eine Gruppe von Krankheitsbildern, die zu einer Störung von Bewegung, Haltung und motorischen Funktionen führt. Diese Funktionsbeeinträchtigungen sind bleibend, aber nicht unveränderlich. Sie entstehen durch eine nicht progrediente Störung, Läsion oder Auffälligkeit des sich entwickelnden, unreifen Gehirns (SCPE 2000).

Die Klassifikation der Cerebralpareesen richtet sich nach den vorherrschenden neurologischen Symptomen. Es werden drei Hauptformen und Untergruppen unterschieden (SCPE 2000).

### **Spastische Cerebralpareesen**

Bilateral spastisch (BS-CP),

Unilateral spastisch (Hemiparese)

### **Dyskinetische Cerebralpareesen**

Choreo-athetoid,

Hyperkinetisch, hypoton

### **Ataktische Cerebralpareesen**

Die Verteilung der Häufigkeiten werden in Graphik 1 dargestellt. Allen CP-Subtypen gemeinsam ist ein abnormes Bewegungs- und Haltungsmuster.

Die **spastische Form** wird zusätzlich charakterisiert durch

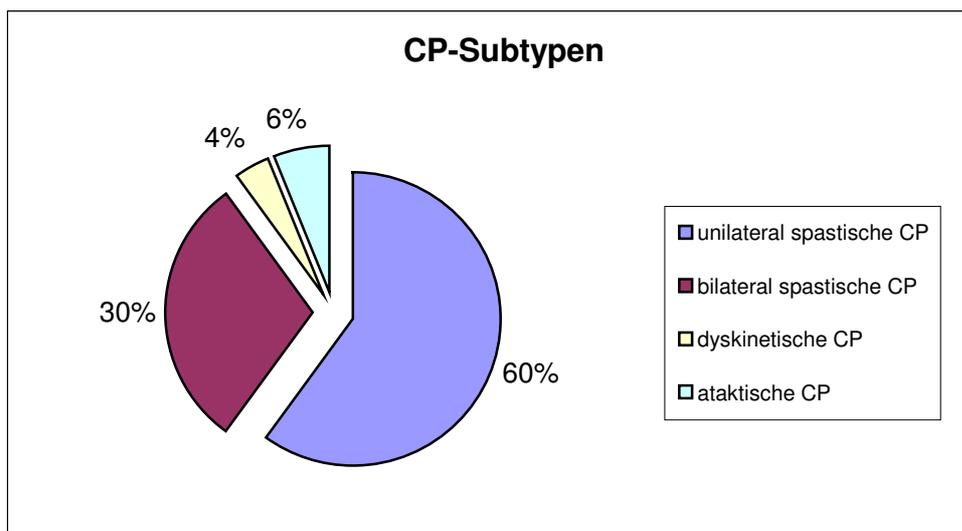
- Muskelhypertonie,
- pathologische Reflexe,
- Hyperreflexie,
- Pyramidenbahnzeichen (z.B. Babinsky).

Die **dyskinetische Form** definiert sich über

- unwillkürliche, unkontrollierte, wiederholte und manchmal stereotype Bewegungen,
- das Vorherrschen von persistierenden Primitivreflexen,
- wechselhaften Muskeltonus.

Vorherrschende Zeichen der **ataktischen Form** sind

- Verlust geordneter Muskelkoordination,
- Bewegungen mit abnormer Kraft, Rhythmus und Zielgerichtetheit,
- Rumpf und Gangataxie – gestörte Balance,
- Dysmetrie – über- oder unterschießende Zielbewegungen,
- Tremor – langsamer Intentionstremor,
- Muskelhypotonie.



**Graphik 1: Häufigkeitsverteilung der CP-Haupt- und Untergruppen nach SCPE Daten von 1975–1990**

## 1.2. Diagnostik der Cerebralpareesen

Cerebralpareesen werden im Verlauf der kindlichen Entwicklung diagnostiziert. Die Diagnose wird klinisch gestellt und basiert auf Anamnese, neurologischer Symptomatik und Entwicklungsverlauf. Die Bildgebung (Schädelsonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie) belegt dann die für Ätiologie und Pathogenese relevanten anatomischen Läsionen (Krägeloh-Mann 2001).

Die Frühdiagnose ist schwierig zu stellen, da sich das klinische Vollbild meist erst im Verlauf entwickelt. Die Analyse der Qualität der Spontanmotorik kann nach Einspieler und Prechtel (2001) zur Frühdiagnostik der Cerebralpareesen beitragen. Dabei wird das konstante Auftreten spezifischer abnormer Bewegungsmuster (sog. cramped synchronised general movements) als früher spezifischer Prädiktor einer späteren spastischen Cerebralparese angesehen. Zusätzlich zu den typischen Tonus- und Haltungsveränderungen werden die kognitive Entwicklung, Sehen und Hören sowie das Auftreten von Epilepsie als Schlüsselemente bei der Beschreibung der Cerebralparese angesehen und sollten mit erfasst werden (SCPE 2005).

Um die Beurteilung der Neurologie objektiver und vergleichbarer zu machen, wird die Verwendung funktioneller Scores empfohlen.

### 1. Gross Motor Function Classification System (GMFCS, Palisano et al. 1997, 2000)

Das GMFCS ist eine altersabhängige 5-stufige Ordinalskala (1= wenig beeinträchtigt bis 5= stark beeinträchtigt) zur Klassifikation grobmotorischer Fähigkeiten und Grenzen bei Kindern mit Cerebralpareesen im Alter zwischen 0–12 Jahren. Die Beurteilung basiert auf selbst eingeleiteten Bewegungen mit besonderer Beachtung der Sitz- (Rumpfkontrolle) und Gehfähigkeit. Die Abstufung der Skala resultiert aus dem Schweregrad der funktionellen Beeinträchtigung und dem Bedarf an Hilfsmitteln (Palisano et al. 1997).

### 2. Bimanual Fine Motor Function (BFMF, Beckung und Hagberg 2002)

Das BFMF wurde in Abstimmung auf die GMFCS-Stufen entwickelt. Es handelt sich um eine 5-stufige Ordinalskala zur Beschreibung der feinmotorischen Fähigkeiten der oberen Extremitäten. Für beide Hände getrennt werden die Fähigkeiten zu halten, zu greifen oder funktionell hochwertige Bewegungen auszuführen, erfasst.

Die Instrumente korrespondieren in der Einschätzung der motorischen Einschränkungen ( $r=0.74$ ,  $p<0.0001$ ; Beckung und Hagberg 2002).

### **1.3. Spontanverlauf spastischer Cerebralpareesen**

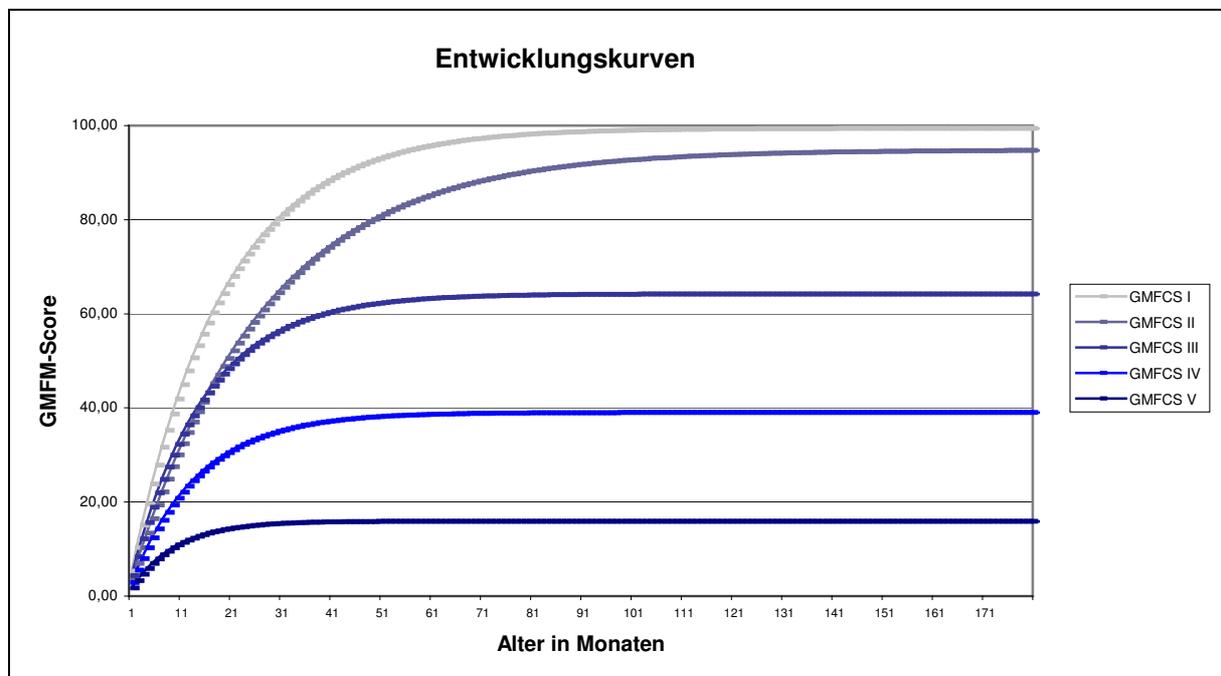
Die körperlichen Beeinträchtigungen durch die Cerebralpareesen sind schon sehr früh beschrieben worden (Erstbeschreiber Sir J. Little 1861). Dennoch ist mangels Longitudinalstudien nach wie vor wenig über den Spontanverlauf bekannt. Die natürliche motorische Entwicklung bei Kindern mit Cerebralpareesen ist abhängig vom Schweregrad der neuronalen Schädigung. Der Verlauf ist aufgrund der nicht einheitlichen Affektion des ZNS durch eine große Variabilität charakterisiert. Zudem sind die Auswirkungen der Schädigung auf das unreife Gehirn häufig subtil und nicht immer messbar (Scrutton et al. 1997).

Schwer betroffene Kinder können bereits postnatal durch einen ausgeprägten muskulären Hypertonus und abnormale Reflexmuster auffallen. Die meisten Kinder imponieren jedoch erst im Verlauf der ersten beiden Lebensjahre durch ein verzögertes Erreichen der Entwicklungsgrenzsteine (Crothers und Paine 1988; Bobath und Bobath 1998). Eltern beschreiben, dass ihr Kind einen Arm oder ein Bein weniger benutzt als die Extremität der Gegenseite, ein ausgeprägter Links- bzw. Rechtshänder sei. Nahezu immer treten Verschmächigung oder Verkürzung der betroffenen Extremitäten und gelegentlich trophische Störungen auf (Michaelis 2004).

Das Fehlen fundamentaler Bewegungsmuster führt zum kompensatorischen Einsatz nicht betroffener Muskelgruppen und dadurch zu einem abnormen Haltung- und Gangmuster (Bobath und Bobath 1998). Muskulärer Hypertonus, Persistenz unreifer Reflexmuster, die Ausbildung von Kontrakturen (und deren Folgen) sowie Ausfälle im Bereich der Sensorik und der mentalen Entwicklung limitieren die motorische Entwicklung. Der Entwicklungsverlauf wird multifaktoriell durch die primäre Schädigung, sekundäre Folgen, kognitive Fähigkeiten und Persönlichkeitseigenschaften des Kindes sowie den familiären und kulturellen Hintergrund bestimmt (Scrutton et al. 1997; Ferrari und Cioni 1998; Bartlett et al. 2002, Rosenbaum et al. 2002).

Die Definition prognostisch wichtiger Faktoren ist aufgrund der hohen individuellen Variabilität des Entwicklungsverlaufes schwierig. Für das Laufenlernen wird zum Beispiel

der Erwerb der Sitzfähigkeit innerhalb der ersten 2 Jahre als prognostisch wegweisend gesehen (Crothers und Paine 1988; Trahan und Marcoux 1994; Sala und Grant 1995). Palisano et al. (2000, 2003) erstellten Entwicklungskurven für Kinder mit infantilen Cerebralpareesen. Grundlage dieser Entwicklungskurven bilden Verlaufsdaten, die mittels GMFM über 5 Jahre (1996-2001) von 657 CP-Kindern im Alter von 1–13 Jahren erhoben wurden (2632 GMFM-88-Daten). Die Daten wurden an Kindern einer kanadischen Stichprobe erhoben. Graphik 2 zeigt die GMFM-spezifischen Entwicklungskurven. Die grobmotorische Entwicklung erfolgt bei diesen Kindern im Vergleich zu gesunden Kindern zeitlich verzögert und nähert sich in Abhängigkeit vom Schweregrad (GMFCS-Stufe) einem funktionellen Plateau. Dieses Plateau wird in der mittleren Kindheit (>6. Lebensjahr) erreicht und ist unabhängig vom Schweregrad.



**Graphik 2: GMFM-spezifische Entwicklungskurven in Abhängigkeit von Alter und Schweregrad (GMFCS-Stufen) (Palisano et al. 2000)**

Palisano et al. (2000) ermittelten eine Korrelation zwischen den in ihrer Longitudinalstudie erhaltenen GMFM-Werten (GMFM-88) und dem Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung der untersuchten Kinder. Folgende Formeln, die diesen Zusammenhang ausdrücken, eröffnen die Möglichkeit, den Spontanverlauf der motorischen Entwicklung in Abhängigkeit vom Schweregrad der Beeinträchtigung abzuschätzen:

GMFCS I :

GMFM=  $(96,8 \pm 2,6) (1-\exp[-(0.0478 \pm 0.0069) \times \text{Alter in Monaten}])$

GMFCS II

GMFM=  $(89,3 \pm 5,5) (1-\exp[-(0.0316 \pm 0.0064) \times \text{Alter in Monaten}])$

GMFCS III

GMFM=  $(61,3 \pm 2,9) (1-\exp[-(0.0541 \pm 0.0156) \times \text{Alter in Monaten}])$

GMFCS IV

GMFM=  $(36,1 \pm 2,9) (1-\exp[-(0.0506 \pm 0.0253) \times \text{Alter in Monaten}])$

GMFCS V

GMFM=  $(12,9 \pm 3,0) (1-\exp[-(0.0490 \pm 0.0652) \times \text{Alter in Monaten}])$

Anhand der Entwicklungskurven kann so eine normative Einschätzung einer in der GMFM erzielten Leistung in Abhängigkeit von Alter und Schweregrad erfolgen. Der Entwicklungsverlauf im Bereich der grobmotorischen Fähigkeiten eines Kindes kann annähernd prognostiziert werden. Kinder mit leichten Cerebralpareesen (GMFCS I) erzielten durchschnittlich einen maximalen GMFM-Score von 87.7 Prozentpunkten (KI (95 %): 86.3-89.3). Im Mittel haben diese Kinder 90% ihrer Möglichkeiten im Alter von 4.8 Jahren erreicht. Schwer betroffene Kinder (GMFCS V) haben dagegen schon im Alter von 2.7 Jahren 90 % der vorhergesagten grobmotorischen Fähigkeiten erworben. Durchschnittlich liegt das vorhergesagte Maximum bei einem Gesamtwert von 22.3 GMFM-Prozentpunkten (KI (95 %): 20.7-24.0, Palisano 2003). Grenzen der Vorhersagbarkeit ergeben sich durch den eingeschränkten Blick auf die von der GMFM in einer standardisierten Testsituation erfassten motorischen Fertigkeiten. Unberücksichtigt bleiben Fähigkeiten, die im täglichen Leben oder veränderten Umgebungsfaktoren gezeigt werden können. Ferner spiegeln die Kurven den spezifischen Verlauf für die kanadische Stichprobe unter den dort üblichen Förderbedingungen wider. Ergänzende Langzeit- und Querschnittsstudien aus anderen Ländern können über die Generalisierbarkeit dieser Ergebnisse Aufschluss geben. Es liegen bisher 3 GMFM-Langzeitstudien aus Schweden (Beckung et al. 2001), Israel (Harries et al. 2004) und Georgien (Natroshvili et al. 2005) vor. Die Entwicklungsverläufe der in diesen Studien untersuchten Kinder mit Cerebralpareesen sind mit denen der kanadischen Stichprobe vergleichbar.

#### **1.4. Behandlungsmöglichkeiten der Cerebralpareesen und Therapieevaluation**

Um die Bedürfnisse von Menschen mit Behinderungen besser zu verstehen, entwickelte die Weltgesundheitsorganisation eine international anerkannte Klassifikation, die „Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit“, ICF (WHO, 2001). Diese Klassifikation dient der einheitlichen Beschreibung des funktionalen Gesundheitszustandes, der Behinderung, der sozialen Beeinträchtigung und der relevanten Umgebungsfaktoren. Die ICF ersetzt die stärker störungsorientierte ICIDH-2 (International Classification of Functioning and Disability, WHO 1999).

Die ICF gliedert sich in 2 Teile mit je 2 Komponenten:

Teil 1: Funktionsfähigkeit und Behinderung

- a) Körperfunktionen und Körperstrukturen
- b) Aktivität und Partizipation

Teil 2: Kontextfaktoren

- c) Umweltfaktoren
- d) personenbezogene Faktoren

Eine Beeinträchtigung kann auf der Ebene der Körperfunktion oder Körperstruktur durch Schädigung bestimmter Organe, Gliedmaßen oder deren Bestandteile entstehen. Auf der Ebene der Aktivität und Partizipation können Einschränkungen durch Probleme bei der Durchführung bestimmter Aktivitäten oder beim Einbezogensein in einer bestimmten Lebenssituation erlebt werden. Die Indikationen für Therapien leiten sich auch bei Kindern mit Cerebralpareesen aus den Teilkomponenten der ICF ab. Die Therapieansätze für diese Kinder schließen dabei konservative, operative und medikamentöse Behandlungen ein (Döderlein 2007). Die konservativen Behandlungsmöglichkeiten umfassen Physiotherapie, Therapiegipsbehandlung, Orthetik und Hilfsmittelversorgung sowie Logopädie und Ergotherapie. Operative Methoden aus dem Bereich der Orthopädie und der Neurochirurgie werden zur Korrektur von Deformitäten (u.a. Tenotomie, Osteotomie, Arthrodesen) und Reduktion des erhöhten Muskeltonus (selektive dorsale Rizotomie, SDR) eingesetzt. Die medikamentöse Behandlung erfolgt durch lokal (Botulinum-Toxin, Baclofen) und systemisch (u.a. Diazepam, Dantrolen, Baclofen) wirksame Medikamente. Zu den häufig angewandten

lokal wirksamen Medikamenten zählt das Botulinum-Toxin-A. Über eine neuromuskuläre Blockade führt es durch eine Reduktion der Spastik zu funktionellen Verbesserungen (Wissel et al. 1999, Sutherland et al. 1999, Koman et al. 2000), zur Reduktion tonusbedingter Schmerzen sowie zu einer Verbesserung der Pflegbarkeit der Patienten (Heinen et al. 2006).

Die einzelnen Therapien sind idealerweise in ein komplexes Behandlungskonzept eingebettet und erfolgen in einem interdisziplinären Team. Ziel der Behandlung ist die Therapie und Prophylaxe struktureller Veränderungen an dem Muskel- und Skelettsystem, die Förderung grob- und feinmotorischer funktioneller Fähigkeiten sowie die Therapie von Defiziten im Bereich der Sensorik und Wahrnehmung. Zusammen mit der Förderung der Kommunikation soll den Kindern eine weitgehende Partizipation und Integration in unsere Gesellschaft ermöglicht werden.

Inwieweit die durchgeführten Therapien zielführend sind, ist durch Therapieevaluation zu prüfen. Wesentlich ist dabei vor Beginn einer Therapie kurz-, mittel- und langfristige Behandlungsziele zu definieren und geeignete Methoden zur Überprüfung dieser Ziele auszuwählen.

Zur Evaluation von Behandlungseffekten wird bei Kindern mit Cerebralparesen eine Vielzahl von Instrumenten eingesetzt. Diese Instrumente lassen sich den ICF-Teilkomponenten zuteilen. Durch diese Zuordnung wird deutlich, welche Aussage über die Wirksamkeit einer Therapie von einem bestimmten Instrument erwartet werden kann.

Tabelle 1 am Ende dieses Unterkapitels gibt dazu einen Überblick über eine Auswahl gängiger Verfahren.

Der methodische Anspruch an ein zur Therapieevaluation eingesetztes Instrument ist, dass es besonders sensibel Veränderungen von Fähigkeiten erfasst (Tent und Stelzl 1993). Ketelaar et al. (1998) untersuchten die evaluative Validität von 17 Instrumenten, die zur Messung der Motorik bei Kindern mit Cerebralparesen eingesetzt werden. Neben dem Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI, Haley et al. 1992) erwies sich die Gross Motor Function Measure (GMFM, Russell et al. 1989) nach den Ergebnissen dieser Studie methodisch zur Therapieevaluation als am besten geeignet. Bezogen auf das ICF-Modell bildet sie Veränderungen auf der Aktivitäts-Ebene ab.

**Tabelle 1: Zuordnung gängiger Therapieevaluationsinstrumente zu den ICF-Komponenten**

Evaluationsinstrumente	Evaluationsebenen nach ICF -KOMPONENTEN				
	Funktionsfähigkeit und Behinderung				Kontext
	Körperstruktur	Körperfunktion	Aktivität	Partizipation	Person/Umwelt
Muskelsonographie	X	X			
Röntgen	X				
EMG	X	X			
Gelenkwinkelmessung (Range of Motion, ROM)		X			
MRC-Skala (Medical Research Council Scale)					
Muskelkraft (Hislop und Montgomery 1995)		X			
Videoganganalyse (Graham et al. 2000)		X			
MTS, Modifizierte Tardieu-Skala (Boyd & Graham 1999)		X			
AS, Ashworth-Skala (Ashworth 1982), modifizierte AS (Bohannon und Smith 1987)		X			
SMC, selektive motorische Kontrolle (Boyd und Graham 1999)		X			
DET, Duncan Ely test (Gage 1994)		X			
GAS, Goal Attainment Scale (Kiresuk und Sherman 1968)		X	X	X	X
PCI, Physiological Cost Index (Butler et al. 1984)		X			
PRS, Physician Rating Scale (Koman et al. 1994)			X		
COPM, Canadian Occupational Performance Measure (Pollock et al. 1990)			X	X	
GMFM, Gross Motor Function Measure (Russell et al. 1989)			X		
PEDI, Pediatric Evaluation of Disability Inventory (Haley et al. 1992)			X	X	
PODCI, Pediatric Outcome Data Collection Instrument (Daltroy et al. 1998)		X	X	X	
WeeFIM, Functional Independence Measure for Children (Msall et al. 1994)			X	X	
PedsQL, Pediatric Quality of Life Inventory (Varni et al. 2001)			X	X	

### 1.5. Gross Motor Function Measure (GMFM)

(Russell D.J., Rosenbaum P.L., Gowland C., Hardy S., Lane M., Plews N., McGavin H., Cadman D., Jarvis S. 1989)

Die Gross Motor Function Measure (GMFM) ist ein standardisiertes, evaluatives Messinstrument zur Erfassung von Veränderungen grobmotorischer Funktionen. Sie wurde speziell für Kinder mit Cerebralpareesen entwickelt. Das Testverfahren wurde an der McMaster Universität in Toronto für Physiotherapeuten und Ergotherapeuten sowohl für den klinischen Einsatz (Beurteilung von Entwicklung und Therapieverlauf) als auch für die wissenschaftliche Evaluation unterschiedlicher Therapien konstruiert.

#### **Entwicklung und Aufbau der GMFM:**

Die GMFM liegt in 2 Versionen vor. Die Originalversion umfasst 88 Aufgaben (Items). Sie wurde erstmals 1989 veröffentlicht. Das erste Handbuch erschien 1990. 1993 wurde eine erste Revision mit verbesserter Anleitung und genaueren Bewertungskriterien vorgelegt. Eine autorisierte deutsche Fassung der Revision von 1993 entstand 2001 (Michaelis et al. 2001). Die Ursprungsversion wurde komprimiert und methodisch verbessert. Diese 66-Item-Version steht seit 2002 englischsprachig (Russell et al. 2002) und seit 2006 auch für den deutschen Sprachraum zur Verfügung (Heinen et al. 2006).

Im Rahmen der Entwicklung des Instrumentes wurden Aufgaben ausgesucht, die die motorischen Fähigkeiten eines 5 Jahre alten, motorisch normal entwickelten Kindes charakterisieren. Die Auswahl erfolgte auf der Basis klinischer Beobachtung von Ärzten, internationaler Literaturrecherchen und Aufgaben bekannter Motoriktests wie der Motor Control Assessment (Steel et al. 1991). Kriterien wie Messbarkeit, klinische Relevanz und das Potential Veränderungen abzubilden entschieden über die Itemauswahl.

Es gibt 2 Grundtypen von Aufgaben: Dynamische Aufgaben erfordern Bewegung, z.B. Item 79: *Stand: kickt den Ball mit linkem Fuß*, statische Aufgaben erfordern keine Bewegung z.B. Item 56: *Stand: hält sich freihändig 20 sec.*. Einige Aufgaben sind Kombinationen der genannten Aufgabentypen z.B. Item 48: *sitzt auf Matte, erreicht den Kniestand mit Hilfe der Arme, kann sich freihändig 10 Sekunden halten.*

Um Durchführung und Interpretation der Testergebnisse zu erleichtern, wurden die Aufgaben in 5 Untergruppen der motorischen Funktionen (Dimensionen) zusammengefasst. Die Dimensionen untereinander sowie die Aufgaben innerhalb einer Dimension sind in Entwicklungsfolgen geordnet.

GMFM-Dimensionen:

1. Dimension A: Liegen und Rollen (17 Aufgaben)
2. Dimension B: Sitzen (20 Aufgaben)
3. Dimension C: Krabbeln und Knien (14 Aufgaben)
4. Dimension D: Stehen (13 Aufgaben)
5. Dimension E: Gehen, Laufen und Springen (24 Aufgaben)

### **Durchführung:**

Die vollständige Durchführung der GMFM dauert 45 bis 60 Minuten. Das Testhandbuch definiert allgemeine Richtlinien zur standardisierten Durchführung des Tests. Das Kind hat pro Item 3 Versuche. Verbale Ermunterungen, der Einsatz von Spielsachen zum Anreiz, die Demonstration der Aufgaben und Hilfestellung bei der Ausgangsstellung (nicht jedoch bei der Durchführung) sind erlaubt. Die Testung erfolgt zunächst ohne Schuhe, Hilfsmittel oder Orthesen. Es können Zielbereiche, d.h. Dimensionen, bei denen die größten Veränderungen erwartet werden, ausgewählt werden.

### **Richtlinien zur Testung mit Hilfsmitteln/Orthesen**

Benutzen Kinder Hilfsmittel oder Orthesen, kann anhand der GMFM der Einfluss dieser auf die funktionellen Fähigkeiten geprüft werden. Rückmeldungen von Therapeuten haben ergeben, dass die GMFM auch Veränderungen erfasst, die das Resultat des Gebrauchs von Hilfsmitteln oder Orthesen sind. Das Testhandbuch in der deutschen Übersetzung von Michaelis et al. (2001) fordert die Wiederholung des Tests, wenn das Kind normalerweise Hilfsmittel oder Orthesen benutzt. Es wird empfohlen das Kind zunächst ohne Hilfsmittel/Orthesen zu testen und eine wiederholte Testung unter Verwendung der entsprechenden Hilfsmittel/Orthesen durchzuführen. Es muß nicht der gesamte Test wiederholt werden. Der Untersucher sollte sich aber vor der Testung mit den Hilfsmitteln/Orthesen über die genaue Fragestellung im Klaren sein, um entsprechende Items oder Zieldimensionen auszuwählen. Orthesen können in jeder GMFM-Dimension verwendet werden. Hilfsmittel dagegen werden vor allem zur Unterstützung des Stehens und/oder des aufrechten Gangs eingesetzt. Ihre Verwendung ist daher nur in denjenigen Aufgaben zulässig, die das Kind auffordern „freihändig“ zu stehen oder in denen das Stehen („mit Festhalten“ oder „mit Hilfe der Arme“) Bestandteil einer komplexeren Aufgabe ist. So kann geprüft werden ob die bestehende oder eine neue Hilfsmittelversorgung einen funktionellen Nutzen

hat. Dem Testhandbuch (Russell et al. 2002) ist eine genaue Anleitung zur Testung und Bewertung mit Hilfsmitteln/Orthesen zu entnehmen.

### **Bewertung:**

Die GMFM ist als reines Beobachtungsinstrument konzipiert. Die Bewertung basiert ausschließlich auf dem tatsächlich gezeigten Verhalten. Die Aufgaben werden nach einer 4-Punkte-Skala bewertet:

0= initiiert nicht	
1= initiiert	Durchführung von weniger als 10%
2= vervollständigt teilweise	Durchführung von 10–100%
3= vervollständigt die gestellte Aufgabe	Durchführung 100%

Für die meisten Aufgaben sind genaue Bewertungsrichtlinien formuliert, die zur richtigen Bewertung herangezogen werden müssen.

### **Auswertung:**

Für jede Dimension wird ein Prozentwert errechnet:

$$\text{Dimension (\%)} = \frac{\text{erreichte Punktzahl des Kindes}}{\text{Maximalpunktzahl}} \times 100$$

Der Gesamtwert ergibt sich aus der Summe der Prozentwerte der Einzeldimensionen geteilt durch die Gesamtzahl der Dimensionen. Der Score-Range liegt zwischen 0 und 100%.

$$\text{Gesamtscore (\%)} = \frac{\%A + \%B + \%C + \%D + \%E}{5}$$

Gesamtwertung im Zielbereich:

$$\text{Zielscore (\%)} = \frac{\text{Summe der \% -Werte der Zielbereiche}}{\text{Anzahl der Zielbereiche}}$$

Eine Kopie des Bewertungs- und Auswertungsbogens ist im Anhang 1 angefügt.

### **Testgüte der GMFM**

Es werden Haupt- und Nebenkriterien der Testgüte unterschieden (Lienert und Raatz 1998), nach denen die GMFM im Folgenden bewertet wird. Nach den Hauptgütekriterien sollte ein

guter Test objektiv, reliabel und valide sein. Die Nebengütekriterien als bedingte Forderungen bewerten Normierung, Vergleichbarkeit, Ökonomie und Nützlichkeit eines Tests.

### **Objektivität:**

Unter der Objektivität eines Tests versteht man den Grad, in dem die Ergebnisse eines Tests unabhängig vom Untersucher sind. Als Maß dafür kann die von den Autoren ermittelte Interrater-Korrelation (Interrater Reliabilität, IRR) herangezogen werden. Diese liegt in der Validierungsstudie für die Einzeldimensionen zwischen  $IRR=0.87$  und  $IRR=0.99$  und für den Gesamtwert bei  $IRR=0.99$ . Dem Testhandbuch sind allgemeine Richtlinien zur standardisierten Durchführung, Gestaltung der Umgebung sowie zu den notwendigen Testmaterialien zu entnehmen. Die Autoren sind bemüht, durch genaue Begriffsdefinitionen und Beschreibungen der Ausgangsstellung, der Ausführung der Aufgaben sowie der erwarteten Handlung die Auswertung zu objektivieren.

### **Beispiel: Dimension A: Liegen und Drehen**

#### **Item 1: Rückenlage; Kopf in der Mittellinie; dreht Kopf bei symmetrisch gehaltenen Extremitäten**

0. hält den Kopf nicht in der Mittellinie
1. hält den Kopf 1–3 Sek. in der Mittellinie
2. hält den Kopf in der Mittellinie, dreht den Kopf bei asymmetrisch gehaltenen Extremitäten
3. dreht den Kopf bei symmetrisch gehaltenen Extremitäten

*Ausgangsstellung:*

*Kind in der Rückenlage; Kopf in der Mittellinie, die Arme ruhen – wenn möglich – symmetrisch nicht unbedingt seitlich am Körper. Dies erleichtert die genaue Bewertung.*

*Ausführung:*

*Fordern Sie das Kind auf, den Kopf von einer Seite zur anderen zu drehen oder mit den Augen einen Gegenstand zu verfolgen. Das Kind kann aufgefordert werden, die Arme still zu halten. Beobachten Sie – im Falle eines jüngeren Kindes, das nach dem Gegenstand zu greifen versucht – ob die Bewegungen der oberen Extremität symmetrisch oder asymmetrisch sind. Für die Punktzahl 2 (Extremität asymmetrisch) muss eine sehr auffällige Asymmetrie vorliegen, die offensichtlich von der Kopffrotation gesteuert wird.*

Im Testhandbuch wird dem Anwender empfohlen, sich vor der Testdurchführung mit den Richtlinien der Bewertung und dem Bewertungsbogen vertraut zu machen. Bevor die GMFM im klinischen Alltag oder für wissenschaftliche Studien eingesetzt wird, sollten mindestens 2 Kinder zur Übung getestet werden und idealerweise die Anwender ihre Reliabilität untereinander prüfen. Eine wichtige Voraussetzung für eine gute Übereinstimmung scheint jedoch ein ausreichendes Training der Anwender. In Kanada und auch in Deutschland werden Trainings-Workshops zum Erlernen der GMFM-Bewertungsrichtlinien durchgeführt. Die

kanadische Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die geschulten Untersucher in der Beurteilung eines Kriterien-Videos nach einem Training signifikant besser abschnitten (Russell et al. 1994). In diesen Studien konnte ferner gezeigt werden, dass die Berufserfahrung keine hinreichende Voraussetzung für eine reliable Beurteilung ist ( $r=-0.04$ ).

**Reliabilität:**

Die Reliabilität oder Zuverlässigkeit des Tests steht für den Grad der Genauigkeit, mit dem die grobmotorischen Fähigkeiten erfasst werden. Die Testautoren wählten die Testwiederholungsmethode zur Bestimmung der Reliabilität der GMFM. 6 ausgewählte Therapeuten beurteilten 12 Kinder im Abstand von 1–2 Wochen.

Um die Messgenauigkeit zu erhöhen, wurden

- alle Therapeuten bis zum Erreichen eines Kriteriums trainiert,
- Testung und Retestung von demselben Therapeuten vorgenommen,
- standardisierte Testbedingungen geschaffen und für das Kind vertraute Therapeuten eingesetzt,
- nur in der Testsituation tatsächlich beobachtbare, ohne Hilfestellung ausgeführte Fertigkeiten bewertet.

Unter den genannten Bedingungen wurden sehr gute Intrarater-Reliabilitäten zwischen  $r=0.92$  und  $r=0.99$  für die Einzeldimensionen und  $r=0.99$  für den Gesamtscore erzielt. Die Interrater-Reliabilitäts-Koeffizienten lagen, wie oben bereits erwähnt, zwischen  $r=0.87$ –  $0.99$  für die Einzeldimensionen und  $r=0.99$  für den Gesamtscore. Diese Reliabilitätskoeffizienten bestätigten sich in einer Reihe von Anwendungsstudien für die englische (Nordmark et al. 1997; Russell et al. 1998; Trahan et al. 1999; Bjornson et al. 1998a), eine deutsche (Michaelis et al. 2001) und eine niederländische Version (Ketelaar et al. 2001). Die von McCarthy et al. (2002) in einer Methodenvergleichsstudie ermittelte interne Konsistenz der GMFM von  $\alpha=0.90$  belegte ebenfalls die Zuverlässigkeit des Tests und stellt eine wichtige Voraussetzung zur Anwendung in der Einzelfalldiagnostik dar.

**Validität:**

Die Validität oder Gültigkeit eines Tests gibt den Grad der Genauigkeit an, mit welcher der Test das Merkmal, welches er messen soll, auch wirklich misst (Lienert und Ratz 1989). Bisher gab es kein zuverlässiges, gut validiertes Instrument zur Messung grobmotorischer Fähigkeiten bei Kindern mit Cerebralpareesen, an welchem die Validität der GMFM hätte gemessen werden können. In Ermangelung des passenden Außenkriteriums wurden im

Rahmen der Validierungsstudie daher 4 Hypothesen untersucht, die inhaltliche, diskriminative und evaluative Aspekte der Validität erfassen.

- Der GMFM-Score korreliert höher mit objektiven („blinde“ Videobeurteilung  $r=0.82$ ) als mit subjektiven Einschätzungen (Elternbeurteilung  $r=0.54$  oder Therapeutenurteil  $r=0.65$ ) von Veränderung.
- Es besteht eine signifikante Interaktion zwischen GMFM-Score, Alter und Schweregrad ( $F(4,101)=2,49$ ,  $p<0,05$ ).
- Das Entwicklungspotential jüngerer gesunder Kinder liegt über dem älterer oder junger kranker Kinder ( $t=4,5$ ,  $p>0,001$ ) und
- unterscheidet sich signifikant zwischen Kindern in Rehabilitation nach einem Schädel-Hirn Trauma (SHT) und Kinder mit CP ( $p<0.06$ ).
- Innerhalb der Gruppe von cerebralaparetischen Kindern differenziert der GMFM-Score zwischen Veränderung und therapeutischem Stillstand ( $p>0.01$ ).

Die Empfindlichkeit der GMFM zur Erfassung von Veränderungen über die Zeit bestätigte sich ferner in einer Studie zur Änderungssensitivität (Vos-Vromans et al. 2005). Untersucht wurden leicht bis mittelstark betroffene Kinder (GMFCS I und II) im Alter zwischen 2 und 7 Jahren. Die über einen Zeitraum von 18 Monaten ermittelten Kennwerte zur Erfassung der Änderungssensitivität belegen einen mittleren bis großen Effekt (effect size  $>0.5$ ; standard response mean  $>0.5$ ).

Betrachtet man **Nebengütekriterien**, so ist die Forderung nach Nützlichkeit erfüllt. Es gibt keinen vergleichbaren Test zur Erfassung grobmotorischer Fähigkeiten bei Kindern mit CP, so dass die Testergebnisse weder mit Ergebnissen von Paralleltests oder validitätsähnlichen Tests verglichen werden können. Der normative Vergleich ist eingeschränkt anhand der von den Autoren für die kanadische Stichprobe erstellten Entwicklungskurven möglich. Langzeitstudien unter Verwendung der GMFM müssen zeigen, inwieweit die durch Palisano et al. (2000) aufgezeigten Verläufe kulturübergreifend auf andere Stichproben übertragbar sind. Handhabung, Auswertung und Materialanspruch können als ökonomisch bewertet werden. Die Durchführung des Gesamttests ist dagegen als sehr aufwändig anzusehen, insbesondere, wenn die Durchführung ohne und mit Hilfsmitteln erfolgt.

**Empfindsamkeit und klinische Bedeutsamkeit:**

Zur Erfassung von Therapieeffekten müssen klinisch relevante Veränderungen definiert werden. In der Validierungsstudie zeigten sich Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der Veränderung im GMFM-Score und dem Eltern-/Therapeutenurteil über die Bedeutsamkeit der Veränderung dahingehend, dass größere Veränderungen im GMFM-Score auch als klinisch bedeutsamer beurteilt wurden. Allerdings ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Eine konservative Schätzung zur Fallzahlbestimmung wird mit 2 % (1,825 %) angegeben (Russell et al. 1989). Dem GMFM-Handbuch (2002) sind die unter Physiotherapie gemessenen GMFM-Werte nach 6 und 12 Monaten zu entnehmen. Die Werte sind gegliedert nach Alter und Schweregrad (GMFCS-Stufe) aufgeführt. Über alle Altersstufen und Schweregrade liegen die gemessenen Veränderungen bei 3,65 % nach 6 und 2,85 % nach 12 Monaten. Diese können nach Meinung der Autoren (Korrespondenz D. Russell) Anhaltspunkte für die zu erwartenden Therapieeffekte geben. Die Veränderungen variieren jedoch erheblich zwischen den Altersstufen und Schweregraden. Beispielsweise zeigen innerhalb der GMFCS-Stufe II die unter 2-Jährigen durchschnittliche Veränderungen um 14,97 %, die über 6-Jährigen 1,55 %. Die klinische Bedeutsamkeit ist daher nicht allgemeingültig, sondern immer in Abhängigkeit von Alter, Schweregrad und Art der therapeutischen Intervention zu definieren. Zur Stichprobenkalkulation können diese Angaben jedoch hilfreich sein.

## Anwendungsstudien

Die GMFM wurde bisher in 11 verschiedenen Bereichen zur Therapieevaluation bei Kindern mit Cerebralpareesen eingesetzt. Die Tabelle 2 gibt dazu einen Überblick.

**Tabelle 2: Anwendungsstudien GMFM (Stand 2004)**

Therapie	Studien
<b>Botulinum-Toxin – Therapie</b>	Ackman et al. 1999; Baker et al. 2002; Bjornson et al. 2003; Bottos et al. 2003; Boyd et al. 2001; Fattal-Valevski et al. 2001; Fazzi et al. 1999; Flett et al. 1999; Kaňovský et al. 2004; Linder et al. 2001; Love et al. 2001; Mall et al. 1999; Paolicelli et al. 2001; Reddighough et al. 2002; Rosenbloom et al. 2003; Schneider et al. 2002; Slawek et al. 2002; Skouteli et al. 1999; Ubhi et al. 2000; Yang et al. 1999; Zafeiriou et al. 2004
<b>Physiotherapie</b>	Bower & McLellan 1992; Bower et al. 1996, 2001; Mulligan et al. 1999; Ketelaar et al. 2001; Knox et al. 2002; Parker et al. 1993; Reddihough et al. 1998; Ruck-Gibis et al. 2001; Stiller et al. 2003; Tiemann et al. 2004; Trahan et al. 2002; Tsorlakis et al. 2004;
<b>Krafttraining</b>	Damiano & Abel 1998; Dodd et al. 2003; Kramer et al. 1994
<b>Neurochirurgische Intervention/ selektive dorsale Rhizotomie</b>	Hays et al. 1998; Hodgkin et al. 1997; McLaughlin et al. 1994, 1998; Lundkvist et al. 2001; Mittal et al. 2002; Nordmark et al. 2000; Salokorpi et al. 1997; Steinbock et al. 1997a; Sacco et al. 2000; Wright et al. 1998
<b>Orthopädische Therapie</b>	Abel et al. 1999; Buckon et al. 2001; Maltais et al. 2001; Evans et al. 1994
<b>Elektrostimulation Intrathekale Baclofen Therapie</b>	Van der Linden et al. 2003; Park et al. 2001; Steinbock et al. 1997b Almeida et al. 1997; Campbell et al. 2002; Krach et al. 1997; Scheinberg et al. 1997
<b>Hyperbare Sauerstofftherapie</b>	Collet et al. 2001; Montgomery et al. 1999
<b>Hippotherapie</b>	McGibbon et al. 1998; Sterba et al. 2002
<b>Akupunktur</b>	Sun et al. 2004
<b>Manuelle Medizin</b>	Riedel et al. 1999

Die Anwendungsstudien ergänzen die Konstruktvalidität der GMFM bei Kindern mit diparetischen Cerebralpareesen über einen Zeitraum von 12 und 24 Monaten (Bjornson et al. 1998) sowie für die Anwendung bei jüngeren Kindern zwischen 6 und 24 Monaten (Kolobe et al. 1998). Der Gesamtscore differenziert zwischen verschiedenen Schweregraden der spastischen Cerebralpareesen (Trahan und Maloulin 1999; McCarthy et al. 2002), unterschiedlichen funktionellen Niveaus in bezug auf die Gehfähigkeit (Damiano et al. 1996) sowie unterschiedlichen Formen der Cerebralpareesen (spastisch versus athethoid; Wong et al. 2005). Die mit der Dimension E gemessenen Fertigkeiten (Gehen, Laufen, Springen) erwiesen sich bei gehfähigen CP-Patienten als relativ sicherer Schätzwert (76.6 %) des Schweregrads der körperlichen Beeinträchtigung (GMFCS-Stufe; Bagley et al. 2007; Oeffinger et al. 2004, 2007).

Innerhalb der Gruppe der cerebralparetischen Kinder unterscheiden sich die GMFM-Leistungen im Gesamtscore bei Kindern mit unterschiedlich starker mentaler Beeinträchtigung (Beckung et al. 1997; McCarthy et al. 2002).

Im Vergleich mit anderen Testverfahren finden sich signifikante Zusammenhänge zu Parametern der Ganganalyse. In einer Videoganganalyse zeigten sich in der Studie von Drouin et al. (1996) hochsignifikante Zusammenhänge zwischen der Gehgeschwindigkeit und dem GMFM-Gesamtwert ( $r=0.899$ ) sowie den Dimensionen D und E (GMFM-D  $r=0.906$ , GMFM-E  $r=0.929$ ,  $p<0.0001$ ). Sullivan et al. (2007) ermittelten schwächere und insgesamt moderate Zusammenhänge zwischen der Gehgeschwindigkeit und der GMFM von  $r=0.60$  (GMFM-D) und  $r=0.66$  (GMFM-E). Aus der Kadenz (Schrittfrequenz) lassen sich nach Untersuchungen von Damiano et al. (1996) sichere Vorhersagen über den GMFM-Gesamtwert ableiten ( $r=0.76$ ).

Ferner zeigten sich enge Zusammenhänge zwischen der Muskelkraft gemessen im Wingate Anaerobic Test und der GMFM (WAnT-Beine/GMFM  $r=0.80$ ,  $p<0.005$ , Parker et al. 1993).

Die modifizierte Ashworth Skala (MAS, Bohannon und Smith 1987) erfasst das Ausmaß an Spastizität. MAS und GMFM-Gesamtwert korrelierten in einer Studie von Damiano et al. (2002) moderat ( $r=-0.68$ ). Der Zusammenhang zwischen MAS und den Einzeldimensionen lag dabei zwischen  $r=-0.57$  (E) und  $r=-0.66$  (B).

Ermittelt wurden ferner gute bis sehr gute Zusammenhänge zwischen GMFM und anderen Instrumenten zur Erfassung motorischer Körperfunktionen. Diese Korrelationen bestätigen die GMFM in ihrer inhaltlichen Zielsetzung und stellen sich wie folgt dar:

Pediatric Outcome Data Collection Instrument PODCI/GMFM-D und GMFM-E zw.  $r=0.60$  und  $r=0.73$  (Sullivan et al. 2007);

Child Health Questionnaire CHQ/GMFM  $r=0.74$ ; Mobilitätsskala der PEDI/GMFM  $r=0.91$ ,  $p<0.0001$  (McCarthy et al. 2002);

WeeFim Mobility-Scale/GMFM-D  $r=0.66$ , GMFM-E  $r=0.65$  (Sullivan et al. 2007); GMFM/PEDI-Mobility  $r=0.91$ ; GMFM/PODCI-transfer und mobility  $r=0.88$ ; GMFM/Child Health Questionnaire physical function  $r=0.74$  (McCarthy et al. 2002).

Die GMFM wurde auch zur Erfassung der motorischen Entwicklung bei Kindern mit Down Syndrom (Russell et al. 1998, Gemus et al. 2001) sowie zur Physiotherapieevaluation bei Kindern mit Osteogenesis imperfecta (Ruck-Gibis et al. 2001) validiert und angewendet.

In der Untersuchung zur Anwendung bei Kindern mit Osteogenesis imperfecta wurden für die Einzeldimensionen Interraterkoeffizienten ermittelt, die über denen in der Validierungsstudie

liegen ( $r=0.98$  Dimension A versus  $r=0.87$  in der Validierungsstudie,  $r=0.99$  Dimension B versus  $r=0.92$ , gesamt  $r=0.99$ ).

In der Anwendungsstudie mit Down-Syndrom-Kindern lag die Retestreliabilität (über alle Dimensionen:  $r=0.96$ ) etwas unter den Werten aus der Validierungsstudie ( $r=0.99$ ).

Im Bereich der Therapie der akuten lymphoblastischen Leukämie wurde die GMFM zur Erfassung des Fähigkeitsprofils nach überstandener Krebs-Therapie im Vergleich zu einer Gruppe gesunder Kinder eingesetzt (Wright et al. 1998).

### **Kritische Beurteilung der Gross Motor Function Measure**

Durch die genauen Vorgaben zur Durchführung, die übersichtliche Gestaltung des Bewertungsbogens im Testhandbuch und die einfache Auswertung ist die Handhabung der GMFM als gut praktikabel zu bewerten. Die Anwendung setzt aber ein erhebliches Maß an Übung und Vertrautsein im Umgang mit Kindern mit Cerebralpareesen voraus. Die Begrifflichkeiten werden im Manual zwar ausführlich erklärt aber ein gewisses Grundverständnis für motorische Bewegungsabläufe bei Kindern mit Cerebralpareesen wird vorausgesetzt. So ist für einen Anwender die richtige Einschätzung dessen, wann eine Bewegung initiiert wird (definiert als eine Bewältigung der Funktion von  $<10\%$ ), nicht allein durch das Studium des Handbuches zu erlernen.

Erfahrungen aus Anwendertrainings zeigen, dass ein Anleiten und Training der Untersucher notwendige Voraussetzungen sind, um eine gute Übereinstimmung der Bewertung zu erzielen (Russell et al. 1994). Es fehlen im Handbuch jedoch genauere Richtlinien und Kriterien, die die reliable Beurteilung durch einen Anwender sicherstellen.

Ferner ist die Durchführung der GMFM aufgrund der Itemzahl und der Richtlinie, die Kinder mit und ohne Hilfsmittel oder Orthesen zu testen, als recht aufwändig anzusehen.

Die Tatsache, dass nur die beobachteten Leistungen dokumentiert werden können, erhöht einerseits die Zuverlässigkeit der Bewertung, kann andererseits aber auch zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Fähigkeit führen, da die motorischen Leistungen von Kindern kontext- und motivationsabhängig sind (Kolobe et al. 1998; Tieman et al. 2004). Die zum Teil komplexen Aufgaben in Form von Handlungsfolgen können sehr kleine und mental eingeschränkte Kinder sowie Kinder mit Störungen im Bereich der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit überfordern.

Für den Einsatz der GMFM wird keine Alterseinschränkung definiert. Anwendungsstudien geben jedoch Hinweise darauf, dass bei Kindern, die verbale Instruktionen noch nicht umsetzen oder Handlungen nicht imitieren können, die Validität der Messung eingeschränkt

sein könnte (Kolobe et al. 1998). Während die Anwendbarkeit bei sehr jungen Kindern durch das fehlende Instruktionsverständnis und Imitationsvermögen begrenzt sein kann, ergibt sich eine Altersgrenze nach oben durch Grenzen in der motorischen Entwicklungsfähigkeit der Kinder mit Cerebralpareesen. Die von Palisano et al. (2000) auf der Grundlage von GMFM-Daten erstellten Entwicklungskurven zeigen, weitgehend unabhängig vom Grad der Betroffenheit, ab einem Alter von 6–7 Jahren einen plateauförmigen Verlauf. Veränderungen jenseits dieses Zeitraumes werden danach nur noch unzureichend durch den GMFM-Gesamtscore abgebildet.

Die Items der GMFM orientieren sich inhaltlich an den Grenzsteinen der motorischen Entwicklung. Andere, zum Teil nur im Alltag deutlich werdende grobmotorische Funktionsbereiche, bleiben unberücksichtigt (Tiemann et al. 2004; Nordmark et al. 2000). Ferner testet die Mehrzahl der Items Fähigkeiten der unteren Extremität (Parker et al. 1993), so dass zur umfassenden Beurteilung der motorischen Fähigkeiten zusätzliche Verfahren notwendig sind.

Die Qualität der Ausführung geht nicht in die Beurteilung ein. So bleibt in der Bewertung unberücksichtigt, ob die Bewegung aus Ersatzmustern heraus gestaltet wird oder sich im Verlauf in der Testwiederholung qualitativ (flüssiger, schneller etc.) verändert. Bestimmte motorische Funktionen, insbesondere diejenigen, die unter Verwendung von Hilfsmitteln ausgeführt werden, ändern sich unter Therapie jedoch eher in ihrer Qualität als in der Quantität (Russell et al. 1989).

Die Autoren reagierten auf diese Nachteile des Instrumentes mit der Entwicklung eines ergänzenden Verfahrens zur Erfassung der Qualität der Bewegung von Kindern mit Cerebralpareesen (GMPM-Gross Motor Performance Measure, Boyce et al. 1998). Allerdings ist die zeitnahe Anwendung beider Verfahren im Klinikalltag sehr aufwändig. Ein Ineinandergreifen der beiden Verfahren durch sich ergänzende Items wäre daher wünschenswert.

Problematisch ist weiterhin, dass aufgrund des Ordinalskalenniveaus des Messinstrumentes ein relativer Zugewinn von beispielsweise 7 Prozent- und 14 Prozentpunkten nur eine sehr eingeschränkte Aussage zulässt. Unterschiede in der Itemschwierigkeit bleiben unberücksichtigt. Sehr weitgefasste Fähigkeitsbereiche pro Punktwert lassen wenig Rückschlüsse auf die tatsächliche Fertigkeit zu. Kinder mit deutlichen Unterschieden in und

zwischen den Einzeldimensionen können denselben Gesamtscore erreichen. Beide Aspekte schränken den Aussagewert und die Vergleichbarkeit des Gesamtestwertes ein.

Grenzen des Instrumentes haben sich in den Anwendungsstudien durch das Auftreten von Decken- und Bodeneffekten gezeigt. Das bedeutet, dass die Differenzierungsfähigkeit des Instruments in der Anwendung mit sehr leicht oder sehr schwer betroffenen Kindern eingeschränkt ist (Brogen et al. 2001; McLaughlin et al. 1998; Nordmark et al. 2000; Russell et al. 2000). Demzufolge findet man in Untersuchungen mit leicht betroffenen CP-Patienten häufig die ausschließliche Verwendung der Einzeldimensionen D (Stehen) und E (Gehen, Laufen, Springen) zur Abbildung von Therapieeffekten (Oeffinger et al. 2004; McGibbon et al. 1998)

Trotz der genannten Einschränkungen stellt die GMFM das derzeit bestvalidierte Testverfahren dar. Auf dem Hintergrund, dass die Therapie der Kinder mit Cerebralpareesen bisher im klinischen Alltag kaum objektivierbare Evaluation erfahren hat, besteht durch die GMFM jetzt diese Möglichkeit hinsichtlich der Veränderungen auf dem Gebiet der quantitativen grobmotorischen Fähigkeiten.

Einige der oben formulierten Einschränkungen heben sich durch die Entwicklung der 66-Item-Version mit Intervallskalenniveau und definierter Itemschwierigkeit auf.

### **66-Item-Version:**

Um die Anwendbarkeit zu erleichtern und die Interpretation der Ergebnisse zu verbessern, wurde die 88-Item-Version einer Rasch-Analyse unterzogen. Der auf dieser Modellbasis konstruierte Test erhält eine eindimensionale, hierarchische Struktur. Die Items sind nach Schwierigkeit geordnet, der Gesamtskala liegt ein Intervallskalenniveau zugrunde. Das bedeutet für die 66-Item-Version der GMFM, dass in den Testscores transparent wird, wie schwierig es für ein Kind ist, eine bestimmte Fertigkeit auszuüben. Der GMFM-66-Score bildet ein Fähigkeitskontinuum ab. Dieses beinhaltet geringe (GMFM-66-Score=0) und sehr hohe (GMFM-66-Score=100) motorische Fähigkeiten. Das Intervallskalenniveau erlaubt eine genauere Evaluation der Veränderung, da ein Unterschied von 10-Punkten im unteren wie im oberen Leistungsbereich das Gleiche bedeutet. Durch die Eliminierung redundanter Items konnte der Test gekürzt und die Differenzierungsfähigkeit erhöht werden. Der Gesamtwert kann auch bei unvollständigem Datensatz durch den Gross Motor Ability Estimator (GMAE) geschätzt werden. Separate Scores für die zugrundeliegenden Einzeldimensionen werden nicht mehr errechnet. Anhand von sogenannten „Item Maps“ können jedoch die Fähigkeiten

des Kindes in den einzelnen Dimensionen angeschaut und hinsichtlich ihrer Schwierigkeit individuell für das Kind bewertet werden. Die Reliabilität und Validität der neuen Version sind mit der alten Version vergleichbar und in ersten Anwendungsstudien bestätigt (Wei et al. 2006). Aufgrund der Itemreduktion in den Dimensionen A und B scheint die Sensitivität zur Erfassung grobmotorischer Fertigkeiten bei schwerbetroffenen Kindern für die 66-Item-Version jedoch schwächer zu sein (Knox et al. 2002; Linder et al. 2006). Wang et al. (2006) belegen eine vergleichbare Sensitivität der beiden Versionen bei Überlegenheit der 66-Item-Version in der Spezifität ( $r=0.92$  versus  $r=0.72$ ). Die 66-Item-Version zeigt eine gute diskriminative Validität im Vergleich verschiedener Schweregrade der Cerebralparesen (effect size  $\geq 0.8$ ; GMFCS-Stufen, Bagley et al. 2007). Beide Versionen bieten eine gute Differenzierungsfähigkeit zwischen klinisch bedeutsamer Verbesserung und keiner Veränderung der motorischen Fertigkeiten. In der Gruppe der Kinder, die keine Veränderung zeigten, wurde dies in den Testergebnissen der 66-Item-Version genauer widerspiegelt.

Das Handbuch gibt Entscheidungshilfen zur Wahl der GMFM-Version. Die 88-Item-Version kann durch 22 zusätzliche Items, im Gegensatz zur 66-Item-Version, die Fähigkeiten eines Kindes ausführlicher beschreiben. Bei schwer betroffenen oder jüngeren Kindern, deren Fähigkeiten vor allem in der Dimension „Liegen und Rollen“ liegen sowie bei der Untersuchung mit Hilfsmitteln und Orthesen, sollte nach Meinung der Autoren die 88-Item-Version angewendet werden. Es ist das Instrument, welches zur Einzelfalldiagnostik herangezogen werden kann, oder wenn man nicht die Möglichkeit zur Auswertung mit dem GMAE-System hat. Für Forschungszwecke, Gruppenvergleiche und Vergleiche über die Zeit sollte die GMFM-66-Version angewendet werden. Kinder, die kognitiv stark beeinträchtigt sind, die Probleme mit dem Instruktionsverständnis haben oder einen Mangel an Kooperation zeigen, ist die 66-Item-Version geeignet, da ausgelassene Items sich nicht negativ auf die Gesamtbewertung auswirken. Somit haben beide Testvarianten ihre spezifische Einsatzberechtigung und können parallel im klinischen Alltag angewandt werden.

## 2. Zielsetzung der Arbeit

Die Gross Motor Function Measure (GMFM, Russell et al. 1989) ist ein Instrument, welches zur Erfassung von Veränderungen grobmotorischer Funktionen bei Kindern mit Cerebralpareesen entwickelt wurde. Ihr Einsatz ist verbunden mit dem Anspruch unterschiedliche Therapien wissenschaftlich evaluieren zu können.

In der vorliegenden Arbeit wird exemplarisch für die Botulinum-Toxin-A-Therapie geprüft, in wie weit anhand der GMFM Therapieeffekt abgebildet werden können.

In Form einer systematischen Übersichtsarbeit werden die unter Anwendung der GMFM durchgeführten Therapieevaluationsstudien im Bereich der Botulinum-Toxin-A-Therapie bei Kindern mit spastischen Cerebralpareesen analysiert. Grundlage der Studienbewertung bilden methodische Kriterien zur Beurteilung der internen Validität der Therapieevaluationsstudien und methodenspezifische Kriterien zur Beurteilung der GMFM.

Die Bewertung erfolgt zur Beantwortung folgender Fragestellungen:

1. Welche methodische Qualität haben die bisher durchgeführten BTX-A-Therapieevaluationsstudien ?
2. Welche Ergebnisse wurden mit der GMFM (Russell et al. 1989) in den Studien erzielt ?
3. Welche Schlussfolgerungen lassen sich auf dem Hintergrund der methodischen Qualität der Studien für den Einsatz der GMFM als Therapieevaluationsinstrument in der Botulinum-Toxin-A-Therapie bei Kindern mit spastischen Cerebralpareesen ableiten ?

Die Beantwortung der Fragen ist verbunden mit dem Ziel, Richtlinien für einen optimierten Einsatz der GMFM in Klinik und Forschung definieren zu können.

### 3. Methoden

#### 3.1. Literaturrecherche und Suchstrategie

Anhand folgender Kriterien wurde nach relevanten Veröffentlichungen gesucht:

- Die Studien wurden mit dem Ziel der Evaluation von Behandlungseffekten einer bei Kindern mit spastischen Cerebralpareesen durchgeführt.
- Die Botulinum-Toxin-Therapie war zentraler Bestandteil des therapeutischen Regimes.
- Die Gross Motor Function Measure (GMFM, Russell et al. 1989) wurde zur Erfassung funktioneller Veränderungen im Bereich der Grobmotorik als primäre oder sekundäre Zielgröße bei allen Patienten eingesetzt.
- Die Studien wurden zwischen 1989 und 2004 publiziert.

Zur Erfassung der relevanten Literatur wurde wie folgt vorgegangen:

Es wurde eine Online-Recherche in den großen internationalen, medizinischen Datenbanken

- PubMed (National Library of Medicine)
- DIMDI (Dt. Institut für medizinische Dokumentation und Information)
- EMBASE (Excerpta Medica Datenbank)
- PEDro (The Physiotherapy Evidence Data Base)

sowie der Cochrane-Library

- Database of Systematical Reviews
- Cochrane Current Controlled Trials Register (CENTRAL/CCTR)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)

durchgeführt. Nicht alle Studien werden in großen Datenbanken veröffentlicht. Insbesondere Studien, in denen sich die Wirksamkeit einer Intervention nicht nachweisen ließ, werden bekanntlich seltener oder in wenig gut zugänglicher Form publiziert (Khan et al. 2004). Um relevante Studien möglichst vollständig zu identifizieren, wurde daher auch in Datenbanken zur so genannten „grauen“ Literatur (SIGLE= System for Information on Grey Literature) und in Datenbanken, in denen Diplomarbeiten und Dissertationen veröffentlicht werden, wie „conference papers index“, gesucht. Darüber hinaus wurde per Handsuche in Fachzeitschriften (Developmental Medicine & Child Neurology, Journal of Child Neurology) nach relevanten Veröffentlichungen recherchiert. Angegebene Referenzen zu identifizierten

Studien sowie deren Bibliographien wurden nach weiteren geeigneten Quellen durchsucht. Zur Erfassung angekündigter Folgestudien oder nicht veröffentlichter Studien wurden die Autoren bedeutsamer Artikel angeschrieben.

In den elektronischen Datenbanken wurde unter den folgenden Schlagworten und deren Verknüpfung recherchiert: „Gross Motor Function Measure“, „GMFM“, „botuli\*“, „botulinum toxin“, „BTX-A“, „therapy“, therap\*“, „evaluat\*“; „Therapie“, „Evaluation“, „grobmotor\* Fähigkeiten“, „moto\*“, „develop\*“, „lower limb“, „cerebral palsy“, „Cerebralparese“, „CP“, „spasti\*“, „spastisch“, „infantil“. Die Schlagwortsuche erfolgte mit und ohne Einsatz pädiatrischer Filter (pediatric\$.mp., child \$.mp., infan\$.mp.). Die Suche wurde hierarchisch aufgebaut, ausgehend von der Methodik (GMFM) nach Therapieevaluationsstudien im Bereich der Botulinum-Toxin-Therapie gesucht und auf Anwendungsstudien bei Kindern mit infantilen Cerebralparesen beschränkt.

Berücksichtigt wurden alle Studien unabhängig von der Art des Studiendesigns und der Sprache.

### 3.2. Methodische Kriterien zur Beurteilung der internen Validität der Studien

Die interne Validität einer Studie ist definiert durch die Richtigkeit der Studienresultate und bezieht sich auf die speziellen Untersuchungsbedingungen in einer Studie (Fletcher 1982, in Antes et al. 2003). Ein adäquates Studiendesign unter Vermeidung systematischer Fehler bildet den Grundpfeiler der internen Validität. Definitionsgemäß sind systematische Fehler (Bias) all diejenigen Faktoren, die Schlussfolgerungen über die Studiengruppen fälschlich beeinflussen und Vergleiche verzerren (Rose und Barker 1994). Die Studien werden zunächst auf der Grundlage des formalen Studiendesigns den Stufen einer Evidenzhierarchie (Sackett et al. 2001) zugeordnet. Die interne Validität der Studien wird anhand sich ergänzender Qualitätskriterien tiefgehend analysiert. Es handelt sich dabei um die evidenz-basierten Qualitätskriterien klinischer Studien nach Jadad et al. (Jadad-Score 1996) und die an der McMaster Universität von Toronto entwickelten Richtlinien zur Beurteilung quantitativer Studien nach Law et al. (1998).

#### 3.2.1. Evidenzhierarchie klinischer Therapiestudien

Die Bewertung der Evidenz der recherchierten Studien erfolgte nach einem von Sackett et al. (2001) entworfenen Schema. Das so genannte „Oxford“-Schema ist ein 5-stufiges Schema, welches eine hierarchische Einteilung der Evidenz, orientiert am Studiendesign, darstellt. Einen Überblick über die Evidenzhierarchie gibt Tabelle 3. Eine ausführliche Beschreibung des Schemas findet sich in Anhang 2.

**Tabelle 3: Ebenen der Evidenzhierarchie für Therapiestudien (Sackett et al. 2001)**

Evidenzstufe	Therapie
1a	SR mit RCTs
1b	individuelle RCT
1c	„all or none“
2a	SR (mit homogenen ) Kohortenstudien
2b	individuelle Kohortenstudien (incl. RCT mit niedriger Qualität z.B <80 % Nachuntersuchungen)
2c	„outcome“ Studien
3a	SR (mit homogenen) Fall-Kontrollstudien
3b	individuelle Fall-Kontrollstudien
4	Beobachtungsstudien (oder Kohort und Fall-Kontrollstudien niedriger Qualität)
5	Expertenmeinung, Grundlagenforschung

SR=systematical review, RCT=randomised controlled trial

Die Stufe 1 der Evidenzhierarchie umfasst Erkenntnisse auf der Basis systematischer Reviews, die unter Einbeziehung ausschließlich randomisiert und kontrolliert durchgeführter Studien verfasst wurden (1a), Erkenntnisse einzelner, methodisch hochwertiger randomisiert, kontrolliert durchgeführter Studien (1b, RCT) sowie Kenntnisse aus sog. „all-or-none“-Studien. Diese werden auf der Stufe 1c der Evidenzhierarchie eingestuft. Als methodisch hochwertig werden Studien bezeichnet, in denen eine ausreichend große Anzahl an Patienten nachuntersucht werden (>80 %) und/oder das Merkmal objektiv (valide Messinstrumente) und/oder bezüglich der Intervention blind erfasst wird und/oder die Ergebnisse der Messung ein enges Konfidenzintervall aufweisen.

Die Stufe 2 umfasst systematische Reviews auf der Basis von Kohortenstudien (2a), individuelle Kohortenstudien oder RCTs niedriger Qualität (2b, z.B. follow-up <80 %) sowie „outcome“ und ökologische Studien (2c).

Auf Stufe 3 gehen systematische Reviews von Fall-Kontroll-Studien ein, die homogene Studien zusammenfassen (3a), sowie einzelne Fall-Kontroll-Studien (3b).

Der Stufe 4 der Evidenzhierarchie sind Fall-Serien und Kohorten oder Fall-Kontrollstudien und Kohortenstudien niedriger Qualität zugeordnet. Studien niedriger Qualität wurden ohne Führung einer adäquaten Kontrollgruppe durchgeführt und/oder es wurde versäumt, die Ergebnisse objektiv und möglichst blind zu bewerten und/oder bekannte Confounder zu identifizieren oder zu kontrollieren.

Auf Stufe 5 rangieren Berichte und Meinungen von Experten, Ergebnisse der Grundlagenforschung oder so genannte „first principles“.

### 3.2.2. Evidenz-basierte Qualitätskriterien klinischer Studien nach Jadad et al. (1996)

Die Zuordnung der Studien zu den oben genannten Stufen der Evidenzhierarchie lässt aufgrund der Orientierung am Studiendesign nur eine sehr grobe Einschätzung der Studienqualität zu. Die Studien einer Evidenzstufe unterscheiden sich zum Teil erheblich in der Qualität ihrer Durchführung. Die Beurteilung des Studiendesigns ist ein erster Schritt zur Beurteilung der inhaltlichen Validität einer Studie, die ausschließliche Orientierung am Design ist jedoch nicht hinreichend.

Zur genaueren Qualitätsbeurteilung klinischer Studien werden daher evidenz-basierte Qualitätskriterien herangezogen. Jadad et al. (1996) identifizierten im Rahmen der experimentellen Entwicklung einer Qualitätscheckliste zur Beurteilung von Therapiestudien drei Studienmerkmale (Jadad-Score), die wesentlich für die Reduktion von systematischen Fehlern sind. Um eine systematische Überschätzung des Therapieeffektes zu vermeiden, sollten Studien:

- randomisiert,
- doppelt blind und unter Einbeziehung einer
- Analyse ausscheidender Probanden

durchgeführt werden. Die Inhalte der Kriterien werden bei Jadad et al. (1996) wie folgt festgelegt:

Eine korrekte Randomisierung ist erfolgt, wenn jeder Studienteilnehmer die gleiche Chance hat, eine bestimmte Intervention zu erhalten und der Untersucher die Zuteilung nicht vorhersehen kann. Antes et al. (2003) konkretisieren, wann ein Zufallsgenerator als adäquat angesehen werden kann: Eine generierte Zuteilung ist unvorhersehbar, wenn sie z.B. durch einen computergesteuerten Zufallsgenerator, Münzwurf, Tabelle mit Zufallszahlen, Würfeln, oder Ziehen von Losen erfolgt. Als inadäquat ist dagegen das Vorgehen zu bewerten, wenn der Zuteilungsplan z.B. auf der Basis des Geburtsdatums, des Eintrittsdatums oder wechselnder Zuteilung gründet und somit eine Vorhersage der Gruppenzuteilung möglich ist. Mit der Forderung nach Randomisierung soll die größtmögliche Ähnlichkeit der Interventionsgruppen geschaffen werden (Greenhalgh 2003).

Eine Studie wird korrekt doppelt-blind durchgeführt, wenn weder der Untersucher noch der Proband wissen, welche Intervention durchgeführt wird.

Die Analyse von, aus der Studie ausscheidenden Patienten, ist wesentlich, da der Studienabbruch direkt mit der erfahrenen Therapie im Zusammenhang stehen kann (z.B. Nebenwirkungen, Verschlechterung des Krankheitsbildes). Ferner wird durch das vorzeitige Ausscheiden die durch die Randomisierung hergestellte Balance gestört. Jadad et al. (1996) fordern, dass Probanden, die vorzeitig aus der Untersuchung ausscheiden oder nicht in die Analyse einbezogen werden, beschrieben werden müssen: Anzahl, Gruppenzugehörigkeit und Gründe des Ausscheidens sind aufzuführen. Scheidet kein Proband aus, muss diese Tatsache explizit erwähnt werden.

Die Validitätskriterien des Jadad-Score orientieren sich an Kontrollstudien und berücksichtigen daher nur bestimmte Aspekte der internen Validität. Die Studien wurden daher ergänzend wie folgt beurteilt.

### **3.2.3. Bewertung systematischer Fehler (Bias) nach Law et al. (1998)**

Eine der häufigsten Ursachen für einen Bias liegt in klinischen Studien in der unterschiedlichen Auswahl der zu vergleichenden Gruppen (Antes et al. 2003). Systematische Fehler können sich im Verlauf einer Studie jedoch an unterschiedlichsten Stellen ergeben. Die Publikationen werden daher auf drei Ebenen detailliert hinsichtlich des Auftretens systematischer Fehler untersucht:

- Stichprobenebene/Selektions-Bias
- Ebene der Messmethodik/Mess-Bias
- Interventionsebene/Interventions-Bias

Dieses Vorgehen entspricht den von Law und Mitarbeitern an der McMaster Universität von Toronto entwickelten Richtlinien zur kritischen Beurteilung quantitativer Studien hinsichtlich systematischer Verzerrungen (Law et al. 1998).

Auf der **Stichprobenebene** sind drei Biasformen zu beurteilen:

- a) Freiwilligkeit der Teilnahme: Patienten oder Probanden, die freiwillig an einer Untersuchung teilnehmen oder empfohlen wurden, sind besonders motiviert und dieser Einfluss kann zu einer systematischen Überschätzung des Behandlungseffektes führen.
- b) Erhebungszeitpunkt: Wurden alle Probanden zu ein und demselben Zeitpunkt rekrutiert, können, z.B. bei jahreszeitlich bedingten Schwankungen des Gesundheitszustandes, die Studienergebnisse in die eine oder andere Richtung beeinflusst werden. Diese Tatsache kann zu Effekten führen, die entweder die Behandlungs- oder die Kontrollgruppe favorisieren.
- c) Erwartungs-Bias: Die Probanden sind in der Regel über die Ziele und Inhalte der Studie informiert. Die Aufmerksamkeit bezüglich des erwarteten Effektes kann das Antwortverhalten oder die Leistung beeinflussen.

Auf der **Ebene der Messmethodik** können die Ergebnisse durch folgende Faktoren beeinflusst werden:

- a) Anzahl der verwendeten Messinstrumente: Werden zu wenige Messinstrumente eingesetzt, können Effekte unentdeckt bleiben oder nur bestimmte Effekte aufgedeckt werden, so dass die Ergebnisse dadurch sowohl die Kontrollgruppe als auch die Behandlungsgruppe favorisieren könnten. Auch zu viele Messinstrumente können in Abhängigkeit der Größe der untersuchten Stichprobe zu Fehlschlüssen führen.
- b) Fehlende Verblindung: Voreinstellungen bezüglich des Behandlungseffektes können bei den Untersuchern zur fehlerhaften Einschätzung der Probanden führen.
- c) Erinnerungs- oder Gedächtnis-Fehler: Werden Studienergebnisse durch Fragebögen, Gutachten oder Interview-Methoden erhoben, die den Abruf vergangener Ereignisse erfordern, können Gedächtniseffekte das Ergebnis beeinflussen.

Auf der **Interventionsebene** ist nach Law et al. (1998) vornehmlich auf fünf Einflussquellen zu achten:

- a) Kontamination: Es werden ungewollt zusätzliche Behandlungen in der Kontrollgruppe durchgeführt, die den Leistungsunterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe mindern.
- b) Co-Intervention: Werden neben der Studienintervention zusätzliche Therapien durchgeführt, können die Studienergebnisse über- und unterschätzt werden.

- c) Zeitpunkt der Intervention: Wird eine Studie über einen langen Zeitraum durchgeführt, kann das Ergebnis durch natürliche Entwicklungs- und Reifungsvorgänge beeinflusst werden. Wird eine kurze Zeitspanne veranschlagt, lassen sich mögliche Effekte vielleicht noch nicht abbilden.
- d) Ort der Behandlung: Es soll auf standardisierte Durchführungsbedingungen geachtet werden, um den Einfluss von Umgebungsfaktoren auf das Ergebnis auszuschließen oder zu kontrollieren.
- e) Anzahl der Therapeuten: Die Person des Therapeuten und Untersuchers kann aufgrund seiner Motivation und Fähigkeiten die Ergebnisse systematisch beeinflussen.

### **3.3. GMFM-spezifische Bewertungskriterien**

Um den Stellenwert der Gross Motor Function Measure (GMFM, Russell et al. 1989) in den Botulinum-Toxin-Therapieevaluationsstudien angemessen beurteilen zu können, wurden GMFM-spezifische Bewertungskriterien aufgestellt und in die Analyse der Studien einbezogen. Die GMFM ist ein Messinstrument, welches in der Lage ist, Veränderungen innerhalb der motorischen Fertigkeiten bei Kindern valide und reliabel zu messen. Die Messgenauigkeit des Tests hängt entscheidend von seiner Handhabung ab. Im Testhandbuch sind dazu genaue Richtlinien formuliert. Wichtige Voraussetzung für die standardisierte Durchführung und Auswertung des Tests ist die Anwendung durch einen in der Methodik geübten Untersucher. Für die Anwendung in wissenschaftlichen Studien wird eine studieninterne Prüfung der Interrater-Reliabilität empfohlen. Die Durchführung der GMFM in den Evaluationsstudien soll daher danach bewertet werden, ob eine standardisierte Durchführung durch einen trainierten Untersucher stattgefunden hat und Interrater-Reliabilitätskoeffizienten bestimmt wurden. Ferner wird beurteilt, welche GMFM-Version (88/66 Item-Version) zur Anwendung kam, welche Effektgrößen (minimal clinical important difference, MCID) und welche Zielgrößen (Gesamtscore, Zielscore) bestimmt wurden. Es wird darüber hinaus ausgewertet, ob die Testung ohne und mit Hilfsmitteln und/oder Orthesen durchgeführt wurde. Die mit der GMFM in den Studien erzielten Ergebnisse werden inhaltlich zusammengefasst.

### **3.4. Praktisches Vorgehen**

Zunächst wurden die Zusammenfassungen (Abstracts) der recherchierten Studien analysiert und relevante Studien wie oben beschrieben selektiert. Die Einordnung in die Evidenzhierarchie erfolgte primär nach dem verwendeten Studiendesign. Die methodische Analyse der Studien erfolgte unter Zuhilfenahme einer CONSORT-Checkliste (Antes et al. 2003) und der Critical Review Form für quantitative Studien (Law et al. 1998) (s. Anhang 3). Waren die relevanten Informationen aus dem Artikel nicht zu erlesen, wurden die Autoren kontaktiert. Die Ergebnisse der Analyse wurden tabellarisiert und zusammenfassend beschrieben.

Aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien bezüglich Patientenauswahl, Intervention, gewählten GMFM-Zielgrößen und Nachuntersuchungszeiträumen konnten die GMFM-Daten nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Die Auswertung erfolgte daher rein deskriptiv.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Studienrecherche

Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist die kritische Prüfung der Gross Motor Function Measure (GMFM; Russell et al. 1989) als Instrument zur Evaluation von Therapieeffekten im Bereich der Botulinum-Toxin-Therapie bei Kindern mit Cerebralparesen. Die Beurteilung erfolgt durch die methodische und inhaltliche Analyse von Therapieevaluationsstudien.

Recherchiert wurde nach klinischen Anwendungsstudien, die seit der ersten Publikation des Tests 1989 bis 2004 veröffentlicht wurden. Zu den Schlagworten „gross motor function measure“ und/oder der Abkürzung GMFM in Verbindung mit Botulinum-Toxin-Therapie und infantiler Cerebralparese ergaben sich in den elektronischen Datenbanken 585 Treffer (EMBASE, 36; PubMed-NLM-Gateway, 549). In der Cochrane Library fanden sich unter den oben genannten Schlagworten 34 Reviews, 37 registrierte, noch laufende kontrollierte Studien (CENTRAL) und 5 „Abstracts of Reviews of Effects“ (DARE).

In den Datenbanken zur sog. „grauen“ Literatur wurde keine relevante Literatur ermittelt werden. Durch den Kontakt zu den Autoren konnten keine weiteren unveröffentlichten Studien mit in die Analyse einbezogen werden. Die Antwortrate bei der Autorenabfrage war mit 17 % sehr gering. Fünf weitere Studien wurden über Handsuche erfasst.

Für die Botulinum-Toxin-Therapie wurden in dem oben genannten Zeitraum 20 klinische Studien ermittelt, die unter Verwendung der GMFM zur Botulinum-Toxin-Therapieevaluation bei Kindern mit spastischen Cerebralparesen durchgeführt wurden. 7 dieser 20 Studien wurden nur als Kurzzusammenfassung (Abstracts) veröffentlicht. Auf Nachfrage vermittelten die Autoren einer dieser Studien eine ausführliche Version der Studienbeschreibung, so dass insgesamt 14 Studien in die weitergehende methodische Auswertung einbezogen werden konnten. Zu einer weiteren, im Abstract veröffentlichten Studie, konnten über die Autorenkorrespondenz zusätzliche Informationen über die Anwendung der GMFM ermittelt werden. In die GMFM spezifische Auswertung gehen daher 15 Studien ein. Tabelle 4.1. gibt einen Überblick über die 20 recherchierten Studien. Das Flussdiagramm in Abbildung 1 skizziert den Studieneinschluss der weitergehend analysierten Studien.

Tabelle 4.1.: Ergebnis der Studienrecherche 1989-2004

Studien	Jahr	Ort	Design	N	Alter	Diagnosen	Publikation
1 Ackman et al.	1998	multi-center, USA	BS	31	3-13 J.	H,D,Tr,T	Abstract*
2 Yang et al.	1999	Taiwan	CT	38	3-10 J.		Studie
3 Flett et al.	1999	Australien	RCT	20	2-8 J.	H,D,Tr,T	S
4 Fazzi et al.	1999	Italien	BS	22	6 J.	H,D,T	A
5 Skouteli et al.	1999	Zypern	BS	12	2.5-4J	D	A
6 Mall et al.	1999	Deutschland	BS	18	5.5-21.1 J.	D,T	S
7 Ubhi et al.	2000	UK	RCT	40	2-16 J.	H,D	S
8 Love et al.	2001	uni-center, Australien	RCT	24	3-13 J.	H	S
9 Fattal et al.	2001	uni-center, Israel	BS	26	2-6 J.	H,D	S
10 Linder et al.	2001	uni-center, Freiburg	BS	25	1.5-15.5 J.	H,D,T	S
11 Boyd et al.	2001	multi-center, Australien	RCT	39	1-3 J. 3-5 J.	D,T	S
12 Paolicello et al.	2001	Italien	BS	54	2.1-11.9 J.	H,D,T	S
13 Reddihough et al.	2002	Australien	RCT	61	1.8-6.6 J.	D,T	S
14 Schneider et al.	2002	uni-center, USA	RCT	17		D	A
15 Baker et al.	2002	multi-center, (UK, Ir, Po)	RCT	126	2-9 J.	D	S
16 Slawek et al.	2003	Polen	BS	14	2-6 J.	D	S
17 Rosenbloom et al.	2003	England	RCT	64	2-8 J.	H,D,T	S**
18 Bjornson et al.	2003	USA	RCT	33	3-11.9 J.	D	A
19 Zafeiriou et al.	2004	Griechenland	BS	52	1.5J-12.5 J.	H,D,T	A
20 Kaňovský et al.	2004	multi-center, Tschechien	RCT	52	2-8 J.	D	S

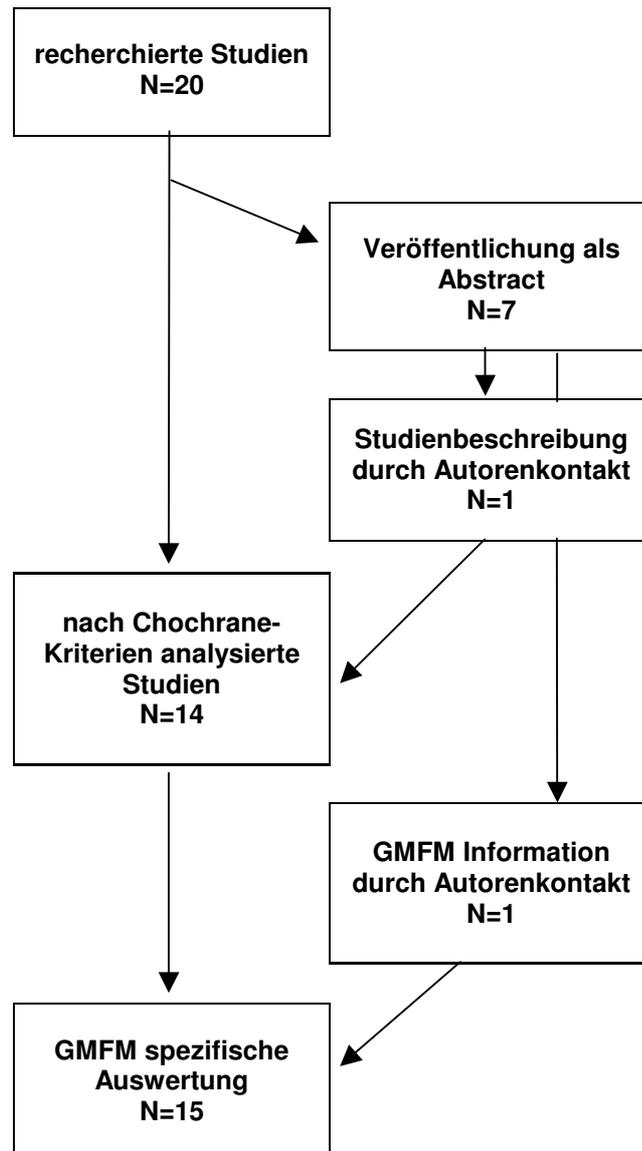
CT= controlled trial/kontrollierte Studie  
 RCT= randomisiert, kontrollierte Studie  
 BS= Beobachtungsstudie  
 vorher-nachher-Design ohne Kontrollgruppe)

N= Stichprobengröße  
 D= Diparese; H= Hemiparese; Tr= Triparese, T= Tetraparese

S= Studie vollständig veröffentlicht und bewertet  
 A= Abstract

\*GMFM-Informationen über Autoren erhalten  
 \*\* ausführliche Studienbeschreibung über Autoren erhalten

Abbildung 1: Flussdiagramm Studienrecherche



Im Folgenden werden zunächst alle 20 Studien im Überblick nach ihren inhaltlichen Schwerpunkten beschrieben. Daran schließt sich die Auswertung von 14 bzw. 15 dieser Studien nach den oben definierten methodischen Gesichtspunkten an.

Die ersten Studien zur Therapieevaluation des Botulinum-Toxins unter Verwendung der GMFM wurden von **Ackman et al. (1998)**, **Fazzi et al. (1999)**, **Skouteli et al. (1999)**, **Flett et al. (1999)**, **Yang et al. (1999)** und **Mall et al. (1999)** durchgeführt.

Die Studien von **Ackman et al. (1998)**, **Fazzi et al. (1999)** und **Skouteli et al. (1999)** fanden mit der Zielsetzung der Objektivierung des Botulinum-Toxin-Effektes bei Kindern mit spastischen Cerebralpareesen durch standardisierte Instrumente statt. **Flett et al. (1999)** führten

die erste randomisiert kontrollierte Studie durch. Verglichen wurden die Behandlungseffekte von Botulinum-Toxin und Therapiegips.

**Mall et al.** (1999) und auch **Yang et al.** (1999) prüften den funktionellen Gewinn reduzierter Hypertonie der Adduktoren- (Mall et al.) und Wadenmuskulatur (Yang et al.) auf verschiedene grobmotorische Funktionen.

**Ubhi et al.** (2000) veröffentlichten die erste randomisierte, placebokontrollierte Botulinum-Toxin-Studie. Sie prüften, inwieweit die Reduktion der Spastizität in den unteren Extremitäten zur Verbesserung der Gang-Parameter sowie verbesserter Funktionalität bei Spitzfußhaltung führt.

Inhaltlich schließen sich **Love et al.** (2001) an die Studien von Ubhi et al. (2000) an. Ihre randomisierte Kontrollstudie wird mit der Zielsetzung durchgeführt, den Botulinum-Toxin-Therapieeffekt in bezug auf die Funktionalität an einer homogeneren Stichprobe (Kinder mit Hemiparesen) nachzuweisen.

**Fattal-Valevski et al.** (2001) definierten in ihrer prospektiv angelegten Studie Prädiktorvariablen zur optimalen Patientenauswahl bei Botulinum-Toxin-Therapie.

**Paolicelli et al.** (2001) untersuchten die BTX-A-Wirkung auf die Lokomotion unter Verwendung eines standardisierten Nachbehandlungs-Regimes.

**Boyd et al.** (2001) prüften in ihrer randomisiert kontrollierten Studie die Effektivität einer Kombinationstherapie aus Botulinum-Toxin und SWASH-Orthese sowie langfristige Auswirkungen der Therapiekombination auf die Häufigkeit von Hüftluxationen und OP-Indikationen.

**Linder et al.** (2001) evaluierten mit objektiven Methoden mittelfristige Behandlungserfolge mit Botulinum-Toxin nach 12 Monate auf Adduktorenspasmus und Spitzfußhaltung.

In der 2002 veröffentlichten Studie wurden von **Slawek et al.** im inhaltlichen Anschluß an Ubhi et al., Linder et al. und Love et al. in einer Beobachtungsstudie kurzfristige Botulinum-Toxin-Therapieeffekte auf Funktionalität und lokale Spastizitätsparameter unter Einbeziehung des Elternurteils geprüft.

**Schneider et al.** (2002) prüften doppelt blind, placebokontrolliert an einer kleinen Gruppe mittel bis stark betroffener Kinder mittelfristige Auswirkungen der BTX-A-Therapie auf Kniesehnenspastizität und Funktionalität.

Von zwei australischen Arbeitsgruppen wurden randomisiert und placebokontrolliert verschiedene Toxin-Dosierungen (**Baker et al. 2002**) getestet und ebenfalls randomisiert der funktionelle Outcome bei einer pharmakologischen Therapie (BTX-A) mit Physiotherapie

und einer alleinigen physiotherapeutischen Behandlung (**Reddighough et al. 2002**) verglichen.

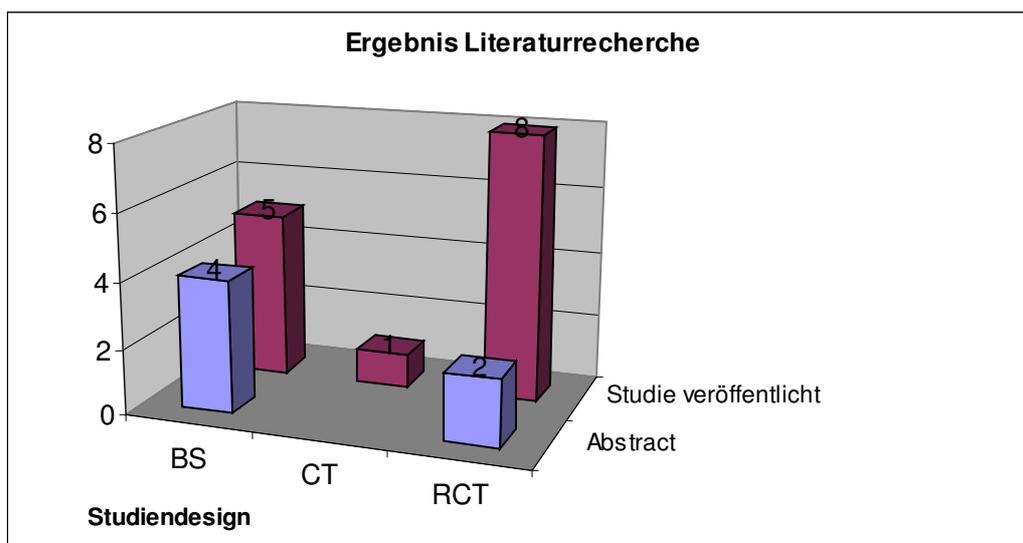
**Bjornson et al.** (2003) griffen die NCMRR (National Center for Medical Rehabilitation Research) Rahmenbestimmungen zur Einordnung von Therapieeffekten auf. Sie prüften in einer randomisiert und placebokontrolliert durchgeführten Studie, inwieweit sich nach Botulinum-Toxin-Injektion messbare Effekte bezüglich der funktionellen und sozialen Beeinträchtigung abbilden lassen.

**Rosenbloom et al.** (2003) führten eine placebokontrollierte, doppelblinde Langzeitstudie über 2 Jahre durch. Verglichen wurden die Auswirkungen auf Funktionalität sowie die Notwendigkeit weiterer Interventionen im Verlauf der Behandlungszeit.

**Kaňovský et al.** (2004) prüften die Sicherheit und Effizienz einer festen Botulinum-Toxin-Dosierung in der Behandlung des dynamischen Spitzfußes. Auf dem Hintergrund vieler einfacher Beobachtungsstudien stand ein adäquates Studiendesign unter Verwendung objektiver Messmethoden in dieser Studie im Vordergrund.

**Zafeiriou et al.** (2004) untersuchten in einer weiteren prospektiven Beobachtungsstudie anhand des GMFM-Scores kurzfristige (6 Wochen) Behandlungseffekte der Botulinum-Toxin-Therapie.

Die Graphik 3 veranschaulicht das Ergebnis der Studienrecherche in bezug auf Studiendesign und Art der Publikationen.



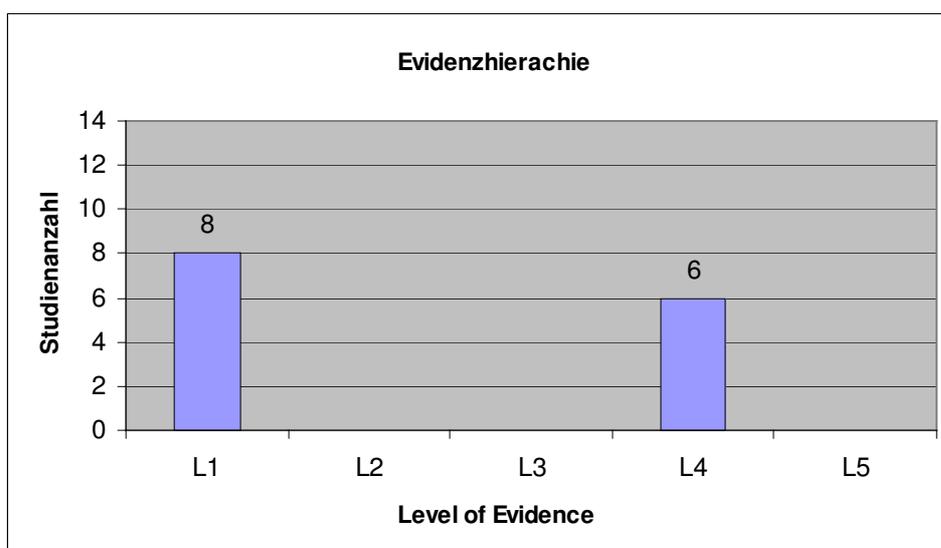
BS= Beobachtungsstudie, CT= Controlled Trial/ kontrollierte Studie, RCT= randomisiert kontrollierte Studie

**Graphik 3: Recherchierte Studientypen und Publikationsform**

## 4.2. Evidenzhierarchie der recherchierten Studien

Die hierarchische Einordnung der Studien in ein Evidenzstufenmodell erfolgt nach einem von Sackett et al. (2001) entworfenen Schema (sog. „Oxford“-Schema). Orientiert am Studiendesign werden die Studien einer von 5 Stufen zugeordnet. Es werden nur diejenigen Studien eingeordnet, die in bezug auf die Evidenzkriterien hinreichend beurteilt werden können. Es gehen daher nur 14 der 20 recherchierten Studien in die Auswertung ein. Die ausführlichen Kriterien sind dem Anhang 2 zu entnehmen. Graphik 4 veranschaulicht das Ergebnis.

Die Stufe 1 erfasst systematische Reviews und randomisierte Kontrollstudien von hoher methodischer Qualität. Bisher gibt es kein systematisches Review, welches spezifisch die unter Verwendung der Gross Motor Function Measure (GMFM, Russel et al. 1989) erzielten Ergebnisse innerhalb der Botulinum-Toxin-Evaluationsstudien zusammenfasst. Von den 14 analysierten Einzelstudien sind 8 Studien (57 %) als randomisierte Kontrollstudien (RCT) angelegt worden. Sie erfüllen die von Sackett et al. (2001) geforderten Qualitätskriterien im Hinblick auf Kontrolle, Auswertung und Vollständigkeit der Nachuntersuchung. Diesen Studien kann die Stufe 1 der Evidenzhierarchie zugeordnet werden. 5 der Studien (36 %) sind Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe. Die Therapiewirkung wurde im vorher-nachher-Design getestet. 1 Studie (7 %) wurde kontrolliert, jedoch ohne zufallsgesteuerte Zuweisung der Probanden zur Kontrollgruppe durchgeführt. Diese Studien liegen bezüglich ihrer Evidenz auf der 4. Stufe der Evidenzhierarchie.



**Graphik 4: Evidenzhierarchie der recherchierten Studien**

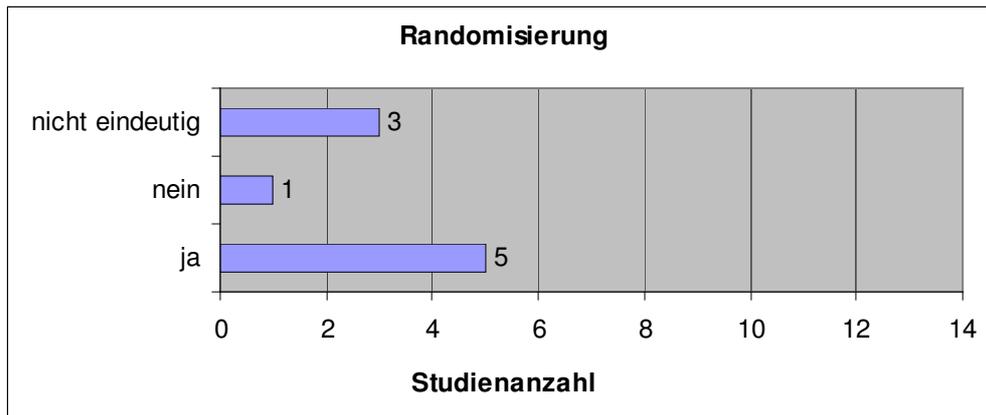
### 4.3. Methodische Beurteilung Jadad-Score

Die nach Jadad et al. (1996) definierten Qualitätskriterien fordern zur Minimierung systematischer Fehler die Durchführung von Therapieevaluationsstudien nach 3 empirisch ermittelten Kriterien, nämlich

- randomisiert,
- doppelt blind,
- mit einer Analyse ausscheidender Probanden.

#### 4.3.1. Kriterium: Randomisierung

Von den 14 Studien wurden 9 (64%) unter Führung einer Kontrollgruppe durchgeführt (Yang et al. 1999; Flett et al. 1999; Ubhi et al. 2000; Love et al. 2001; Boyd et al. 2001; Reddihough et al. 2002; Baker et al. 2002; Rosenbloom et al. 2003; Kaňovský et al. 2004). Yang et al. (1999) rekrutierten die Kontrollgruppe aus Studienteilnehmern, die einen Teil der Intervention ablehnten. Es besteht daher eine besondere Selektion. Die Kontrollgruppe ist nicht randomisiert. In 8 Studien (57%) erfolgte die Zuteilung zu den Interventionsgruppen randomisiert. 5 Autoren beschreiben in der Veröffentlichung den Randomisierungsprozess genauer. Die Zuteilung erfolgt in diesen Studien durch computergenerierte Zufallszahlen (Rosenbloom et al. 2003), ein Computersystem (Kaňovský et al. 2004), computergesteuerte Blockrandomisierung (Baker et al. 2002; Boyd et al. 2001) und durch einen von der statistischen Abteilung generierten individuellen Randomisierungscode (Ubhi et al. 2000). In einer Studie wird lediglich beschrieben, dass eine zufällige Zuordnung zu der Intervention durch das pharmakologische Institut erfolgte (Flett et al. 1999). Diese Angabe reicht zur Beurteilung des Randomisierungsprozesses nicht aus. Reddihough et al. (2002) wenden ein matched-pairs-Design an. Das genaue Randomisierungsprinzip bleibt, wie in der Studie von Love et al. (2001), unerwähnt. Nach Informationen der Autoren erfolgte die Zuteilung in der Studie von Reddihough et al. (2002) über nummerierte Karten. Diese Angabe ist ebenfalls zu ungenau, um den Randomisierungsprozess ausreichend beurteilen zu können. Love et al. (2001) weichen zur Paarbildung von der randomisierten Zuordnung ab. Die Graphik 5 gibt einen Überblick über die Häufigkeit adäquater Patientenzuteilung in den randomisiert kontrollierten Studien.



**Graphik 5: Adäquate Generierung der zufälligen Zuteilung**

Zusammenfassend kann in 5 von 8 randomisiert kontrolliert durchgeführten Studien (62.5 %) von einer adäquaten, zufallsgenerierten Zuteilung ausgegangen werden.

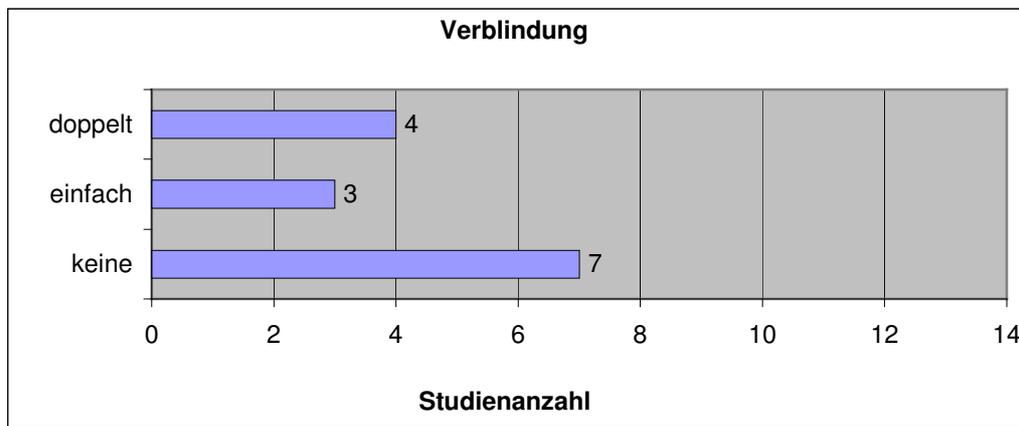
Nicht im Jadad-Score gefordert erfolgt in 4 Studien (Rosenbloom et al. 2003; Baker et al. 2002; Boyd et al. 2001; Ubhi et al. 2000) die Randomisierung zusätzlich zentral unabhängig und damit für alle beteiligten Untersucher geheim.

In 5 der analysierten Studien erfolgte die Zuteilung zu den Untersuchungsgruppen ferner stratifiziert, d.h. die Patienten wurden innerhalb der Stichproben nach bestimmten Merkmalen gruppiert. Die Stratifizierungsmerkmale umfassen CP/Paresetyp (Boyd et al. 2001; Rosenbloom et al. 2003), GMFCS-Stufen (Reddihough et al. 2002), Alter (Love et al. 2001; Boyd et al. 2001; Reddihough et al. 2002) und Baseline-Daten (Muskeldynamik > 4 %, Baker et al. 2002; Migrationsindex der Hüfte, Boyd et al. 2001; MAS für Gastrosoleus, GMFM-Zielscores, Love et al. 2001) sowie Untersuchungszentrum bei einer multi-zentrischen Studie (Baker et al. 2002).

#### **4.3.2. Kriterium: Verblindung**

7 von 8 RCT-Studien (87.5 %) wurden mit verblindeten Untersuchern durchgeführt (Flett et al. 1999; Ubhi et al. 2000; Baker et al. 2001; Reddighough et al. 2001; Boyd et al. 2001; Rosenbloom et al. 2003; Kaňovský et al. 2004). Davon sind 4 Studien doppelt blind angelegt (Ubhi et al. 2000; Baker et al. 2001; Kaňovský et al. 2004; Rosenbloom et al. 2003). Diese Studien wurden placebokontrolliert durchgeführt. Weder die Probanden noch die Untersucher oder Therapeuten waren über die Art der Intervention (BTX-A-Therapie versus Placebo-Injektion) informiert. In einer randomisiert kontrolliert durchgeführten Studie (Love et al.

2001) sowie in allen einfachen Beobachtungsstudien wurden die Leistungen der Studienteilnehmer durch Personen ausgewertet, die Kenntnis von der durchgeführten Intervention hatten. Graphik 6 veranschaulicht Art und Häufigkeit der, in den Studien angewandten, Auswertungsmodalitäten.



**Graphik 6: Art und Häufigkeit der verdeckten Auswertung**

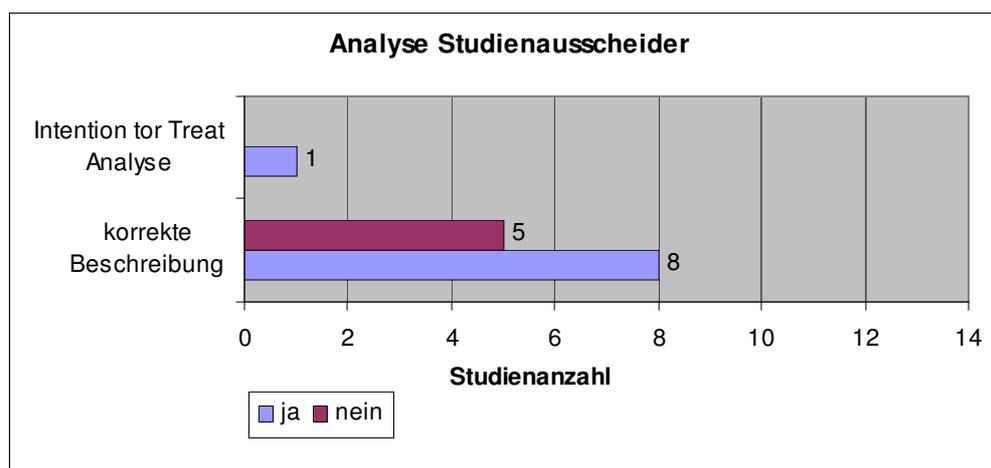
#### 4.3.3. Kriterium: Analyse ausscheidender Probanden

Probanden, welche vor Beendigung des Studienprotokolls aus der Studie ausschieden, wurden in 7 von 14 Studien erwähnt, Gründe für das Ausscheiden in 6 Studien aufgelistet: „aus sozialen Gründen“ (N=1), „Wunsch nach anderer Behandlung oder kein Benefit“ (N=20), „Nebenwirkung“ (N=1), „Deckeneffekte“ (N=2), „Zunahme des Migrationsindex“ (N=3), „Operationsnotwendigkeit“ (N=10), „mangels Kooperation“ (insgesamt N=8), „Protokoll konnte nicht beendet werden“ (N=13). In einer Studie wurde, wie von Jadad et al. (1996) gefordert, explizit darauf hingewiesen, dass kein Studienteilnehmer aus der Studie ausgeschieden ist (Kaňovský et al. 2004).

Rosenbloom et al. (2003) führten von einem Teil der ausgeschiedenen Patienten eine Intention-to-Treat-Analyse (ITT) durch. Nach dem ITT-Prinzip werden Patienten, die zufällig einer Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, auch in dieser analysiert, unabhängig davon, ob sie die intendierte Therapieform erhalten haben. Von 64 randomisierten Studienteilnehmern verließen 9 Kinder der Behandlungsgruppe und 10 der Placebogruppe während des Untersuchungszeitraumes von 2 Jahren die Studie. Die Eltern sahen keinen Nutzen in der Behandlung ihrer Kinder. Diese Kinder wurden jedoch weiterhin in die Nachuntersuchungen einbezogen, ihre Leistungen flossen mit in die Auswertung ein. 2 weitere Kinder der

Botulinum-Toxin-Gruppe und 4 Kinder der Kontrollgruppe verließen die Studie innerhalb der ersten 3 Monate. Es konnten keine weiteren Daten erhoben werden. Gründe für das Ausscheiden dieser Kinder werden nicht angegeben.

In 5 Studien wird das Ausscheiden von Patienten aus dem Studienprotokoll nicht erwähnt (Yang et al. 1999; Mall et al. 1999; Fattal-Valevski et al. 2001; Linder et al. 2001; Slawek et al. 2002). In einer dieser Veröffentlichungen bleiben unvollständige Datensätze unkommentiert (Linder et al. 1999), in 2 Veröffentlichungen ergibt sich aus den veröffentlichten Datensätzen kein Anhalt für ausscheidende Probanden (Mall et al. 1999; Fattal-Valevski et al. 2001). 2 weitere Studien (Yang et al. 1999; Slawek et al. 2002) können anhand der Veröffentlichungen bezüglich der Vollständigkeit der Nachuntersuchungen nicht sicher beurteilt werden. Graphik 7 zeigt den Umgang mit aus der Studie ausscheidenden Patienten im Überblick.



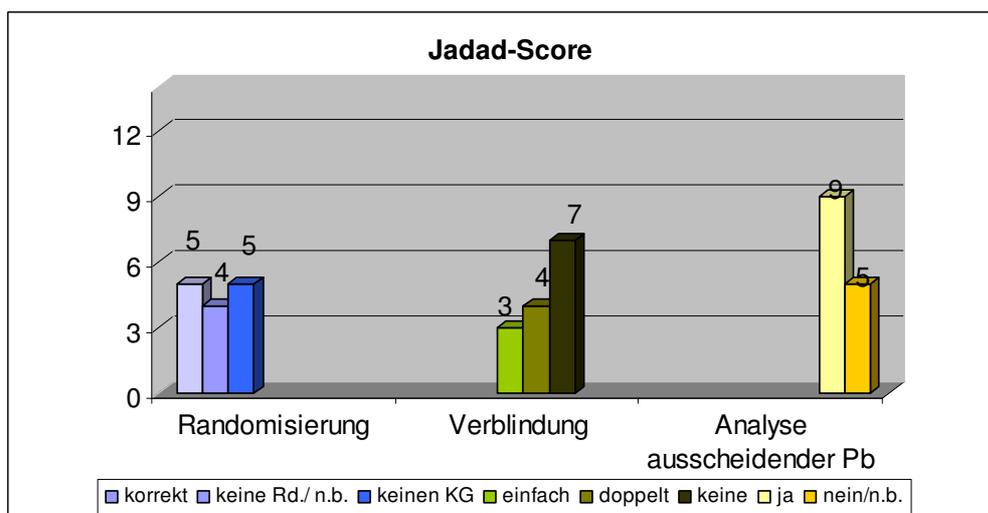
**Graphik 7: Art der Analyse ausscheidender Studienteilnehmer**

Fasst man die Ergebnisse der Jadad-Score-Analyse zusammen, sind die Studien von Rosenbloom et al. (2003) und Kaňovský et al. (2004) am besten angelegt. Sie erfüllen die von Jadad et al. (1996) geforderten 3 Kriterien für eine methodisch valide Studie. 2 weitere Studien (Baker et al 2002; Ubhi et al. 2000) sind von ihrer methodischen Qualität ebenfalls als sehr gut zu beurteilen, erfüllen aber im Umgang mit den, aus der Studie ausgeschiedenen, Patienten nicht die Anforderungen. In der Studie von Baker et al. (2002) schieden 2 Patienten aus den Behandlungsgruppen (1.5 %) aus. Die Autoren berichten ohne Nennung der genauen Gründe, wann welcher Patient aus welcher Behandlungsgruppe ausgeschieden ist. Einer dieser Patienten schied bereits vor Therapiebeginn aus. Gemessen an der Stichprobengröße kann man aber davon auszugehen, dass das Ausscheiden der beiden Patienten (1.5 %) nicht zu einer systematischen Verzerrung des Ergebnisses geführt hat. Ebenfalls gut angelegt (doppelt-

blind, korrekt randomisiert) ist die Studie von Ubhi et al. (2000). Leider sind die Angaben zu den ausgeschiedenen Probanden (N=6) in der Veröffentlichung in bezug auf die GMFM-Daten widersprüchlich und die Begründung des Ausscheidens („lack of cooperation“) sehr allgemein gehalten.

2 Kriterien (korrekte Randomisierung und Analyse ausscheidender Probanden) erfüllt eine Studie (Boyd et al. 2001). Sie wurde jedoch nur einfach-blind durchgeführt. 3 Studien erfüllen nur das Kriterium „Analyse ausscheidender Probanden“ (Flett et al. 1999; Love et al. 2001; Reddihough et al. 2002): Die Studien von Flett et al. (1999) und Reddihough et al. (2002) können bezüglich ihres Randomisierungsprinzips nicht sicher beurteilt werden und wurden einfach blind durchgeführt. Die Studie Love et al. (2001) ist bezüglich des Randomisierungsmodus ebenfalls nicht beurteilbar und wird offen ausgewertet. Aufgrund fehlender Verblindung wird sie qualitativ niedriger bewertet als die Studien von Flett et al. (1999) und Reddihough et al. (2002).

Die übrigen Studien (6/14, 43 %) wurden weder randomisiert durchgeführt noch verblindet ausgewertet, die Vollständigkeit der Nachuntersuchung oder das Ausscheiden von Patienten mit einer Ausnahme (Paolicelli et al. 2001) nicht erwähnt oder begründet (Mall et al. 1999; Yang et al. 1999; Fattal-Valevski et al. 2001; Linder et al. 2001; Slawek et al. 2002). Graphik 8 veranschaulicht das Ergebnis der Studienanalyse nach Jadad et al. (1996). In Tabelle 4.2. sind die Studien in bezug auf ihre methodische Qualität orientierend in eine Rangordnung gebracht. 4 Studien werden methodisch als sehr gut (Rang 1, Studien in Tabelle 4.2. farbig unterlegt), eine Studie als gut (Rang 2), 2 Studien als befriedigend (Rang 3), eine Studie als ausreichend (Rang 4) und 6 Studien als mangelhaft eingestuft (Rang 5).



**Graphik 8: Häufigkeitsverteilung der Einzelkriterien über alle 14 Studien**

Tabelle 4.2.: Jadad-Score

Studien	Jahr	Studien-design	Gegenstand der Untersuchung	N	Diagnosen	GMFM-Version	Kontroll-Gruppe	Randomisierung	korr. Zuordnung	Verblindung			drop out + Gründe	Gründe	E	RO
										einfach	doppelt	ITT				
1. Kariovsky et al.	2004	RCT	BTX-A Therapie-Evaluation mit adäquatem Design und objek. validen Messmethoden	N=52 (26 Paare)	D	88	1	1	1	0	1	0	keine Ausscheider		ns	1
2. Rosenbloom et al.	2003	RCT	Abbildbarkeit von BTX-A Behandlungseffekten nach 1 und 2 Jahren	N=64	D,H,T	88	1	1	1	0	1	1	N=6 (9.4%) Gründen nicht bekannt N=19 ITT	N=19 Eltern sehen kein Benefit (9BG,10KG)	ns	1
3. Baker et al.	2002	RCT	Doppelblinde placebokontrollierte Dosierungsstudie an Kindern mit Diparese	N=126	D	88	1	1	1	0	1	0	N=2 (1,5%) beschrieben		ns	1
4. Ubhi et al.	2000	RCT	Objektive Quantifizierung des BTX-A Therapie Effektes bei dynamischem Spitzfuß	N=40	D,H	88	1	1	1	0	1	0	N=6 (15%) Gründe genannt	mangelnde Kooperation	s	1
5. Boyd et al.	2001	RCT	Vgl. BTX-A / SWASH-Orthese Kombinationstherapie mit outcome bei allgem. klinischem Standardregime	N=39	D,T	88/66	1	1	1	1	0	0	N=4 (10.2%) Gründe genannt	N=1BG NW N=3 KG, MP>40%	ns	2
6. Flett et al.	1999	RCT	Vergleich zweier nicht operativer Methoden (BTX-A/ Therapiegips) zur Behandlung der Steifigkeit der Wadenmuskulatur bei Kinder mit spast. CP	N=20	D,H,Tr,T	88	1	1	?	1	0	0	N=2 (10%)BG Gründe genannt	N=1 soziale Gründe N=1 Wunsch n. Alternativtherapie	ns	3
7. Reddihough et al.	2002	RCT	Cross over Evaluation des funk. Outcomes unter BTX-A Therapie plus Physiotherapie vs alleinige Physiotherapie	N=61	D,T	88	1	1	?	1	0	0	N=12 (20%) Gründe genannt	N=7 OP- Indik. N=5 Studienprotokoll nicht beendet	ns	3
8. Love et al.	2001	RCT	Auswirkung der Botulinum-Toxin-Wirkung auf Funktionalität der Wadenmuskulatur bei Kindern mit Hemiplegie	N=24 (12 Paare)	H	88	1	1	ne	0	0	0	N=1Paar	Deckeneffekt	s	4
9. Yang et al.	1999	CT	Messen des funk.Gewinns nach BTX-A Therapie mit objektiven Methoden	N=38	CP	88	1	0	0	0	0	ne	ne nicht ersichtlich		s	5
10. Mall et al.	1999	BS	Evaluation der BTX-A Wirkung auf Adduktorenhyperaktivität mit validen Instrumenten	N=18	D,T	88	0			0	0	ne	ne Daten vollständig		s	5
11. Fattal et al.	2001	BS	Identifikation von Prädiktorvariablen für die geeignete Patientenauswahl zur BTX-A Therapie	N=26	H, D	88	0			0	0	ne	ne Daten vollständig		s	5
12. Linder et al.	2001	BS	Evaluation mittelfristiger BTX-A Behandlungserfolge mit objek.Methoden	N=25	H, D,T	88	0			0	0	ne	N=4(16%) ne		s	5
13. Paolicelli et al.	2001	BS	Auswirkung der BTX-A Behandlung auf die Lokomotion bei standardisiertem post-treatment Regime	N=54	D,H,T	88	0			0	0	0	N=2 (3.7%) Gründe genannt	GMFM-Daten nicht valide, keine Kooperation u.Testung	s	5
14. Slawek et al.	2003	BS	Evaluation der BTX-A-Wirkung auf Funktionalität und Lokalparameter	N=14	D	88	0			0	0	ne	ne nicht ersichtlich		s	5
Summe							9	8	5	3	4	0	9	7		

CP= Cerebralparesen, D= Diparese; H= Hemiparese; Tr= Triparese, T= Tetraparese

RCT= randomisiert, kontrollierte Studie, BS= Beobachtungsstudie, CT= kontrollierte Studie, ITT= Intention to Treat Analyse, N= Stichprobenumfang, RO= Rangordnung

ne= nicht erwähnt, ?= fraglich, E= Ergebnis in bezug auf statistische Signifikanz (s-signifikant, ns-nicht signifikant)

#### 4.4. Bias-Beurteilung

Die Qualitätskriterien des Jadad-Score (Jadad et al. 1996) beziehen sich auf Kontrollstudien und berücksichtigen daher nur bestimmte Aspekte der internen Validität einer Studie. Die selben 14 Studien wurden deshalb ergänzend nach Art und Ausmaß des Auftretens systematischer Fehler gemäß den Vorgaben von Law et al. (1998) auf 3 Ebenen beurteilt: der Stichprobenebene, der Ebene der Messmethodik und der Interventionsebene.

##### 4.4.1. Stichprobenebene

Auf Stichprobenebene können vorbestehende Unterschiede zwischen den Teilnehmern Einfluss auf den Therapieeffekt nehmen. Law et al. (1998) empfehlen die Beurteilung systematischer Fehler, die

- a) aufgrund der Freiwilligkeit der Teilnahme,
- b) des Erhebungszeitpunktes und
- c) der Erwartung an die Therapie entstehen können.

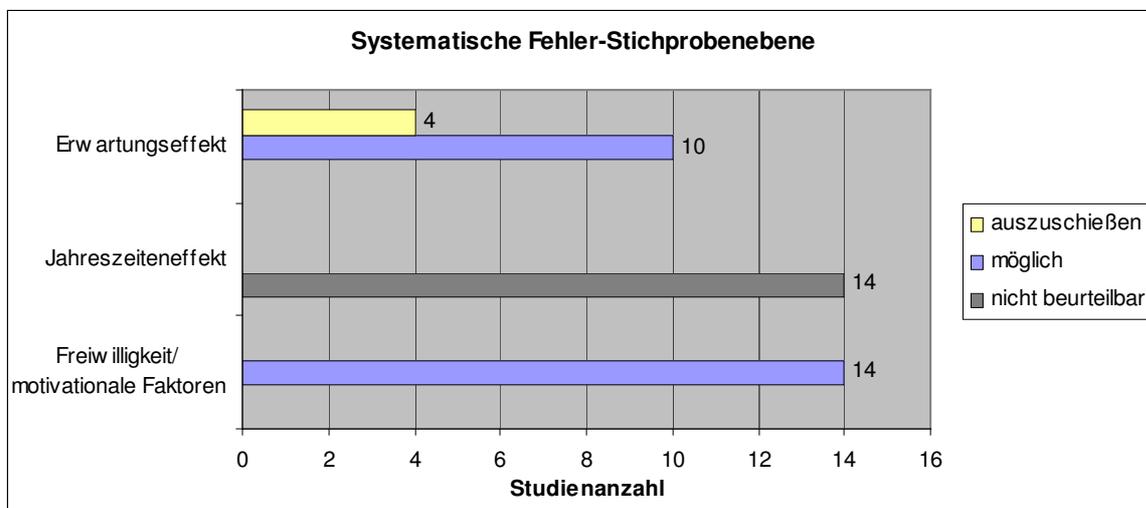
Zu a) Freiwilligkeit der Teilnahme: Die Freiwilligkeit ist bei dem Alter der untersuchten Kinder eingeschränkt. So verfügen bei minderjährigen Kindern deren Eltern über die Teilnahme. In einer Studie wurde das Einverständnis seitens der Kinder explizit in die Aufnahmekriterien aufgenommen (Rosenbloom et al. 2003). Da die Eltern freiwillig an der Studie teilnahmen, wurden möglicherweise nur bestimmte Kinder in die Studie aufgenommen. Ferner könnte die Einstellung der Eltern zur Studie die Motivation der Kinder indirekt beeinflussen. Eine systematische Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse aufgrund spezifisch rekrutierter Eltern sowie motivationaler Faktoren ist in keiner der Studien sicher auszuschließen.

Zu b) Erhebungszeitpunkt: Auf eine Standardisierung des Erhebungszeitpunktes im Jahresverlauf wurde in keiner der Studien geachtet. Der Einfluss von Jahreszeiteffekten auf die grobmotorischen Fähigkeiten bei Kindern mit CP ist bisher nicht untersucht. Der Erhebungszeitpunkt innerhalb eines Jahres dürfte in den vorliegenden Studien aufgrund der Pathophysiologie der Cerebralparesen auch weitgehend irrelevant sein. Nicht sicher auszuschließen ist jedoch, dass die motorische Leistung beeinflussende Kofaktoren, wie der allgemeine Gesundheitszustand (Bower et al. 2001), die Häufigkeit wahrgenommener

Therapien (Ferienzeit, Reit- und Wassertherapie) oder körperliche Aktivität (im Sommer evtl. größer als im Winter) jahreszeitenabhängig variieren.

Zu c) Erwartungseffekte: Probanden und Angehörige waren in der Regel über das Ziel der Studien informiert. Inwieweit das Wissen über das Therapieziel Einfluss auf die dargebotenen Leistungen nahm, war in den untersuchten Kollektiven von Alter und Leistungsmotivation der Patienten sowie dem Schweregrad der mentalen und motorischen Beeinträchtigung abhängig. Prinzipiell könnten Erwartungseffekte die Ergebnisse in den Studien beeinflusst haben, in denen Eltern und Kinder wussten, dass sie behandelt wurden (10 von 14 Studien).

Die Graphik 9 fasst das Ergebnis der Fehleranalyse auf der Stichprobenebene zusammen.



**Graphik 9: Ergebnis der Fehleranalyse auf Stichprobenebene**

#### 4.4.2. Ebene der Messmethodik

Auf der Ebene der Messmethodik treten systematische Verzerrungen auf durch:

- a) Anzahl der verwendeten Messinstrumente,
- b) Fehlen einer verblindeten oder unabhängigen Evaluation und
- c) Gedächtniseffekte.

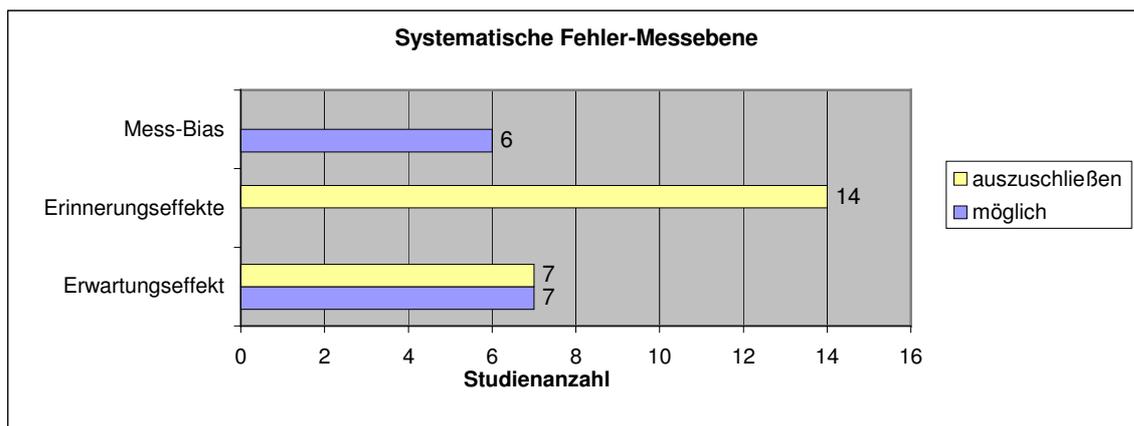
Zu a) Anzahl der Messinstrumente: Die Frage nach der richtigen Anzahl eingesetzter Messinstrumente stellt sich auch innerhalb der BTX-A-Evaluationsstudien. Die GMFM ist zur Erfassung grobmotorischer Fähigkeiten bei Kindern mit Cerebralparese das derzeit bestvalidierte Instrument. Innerhalb der BTX-A-Evaluationsstudien wird sie zur Erfassung von Therapieeffekten im Bereich motorischer Funktionen eingesetzt. Unklar ist jedoch

bislang, wie sensibel die GMFM in Abhängigkeit von Alter, CP-Schweregrad und Nachuntersuchungszeitraum Therapieeffekte abbilden kann. In denjenigen Studien, in denen kein Therapieeffekt abgebildet werden konnte, kann daher nicht zwangsläufig davon ausgegangen werden, dass die Therapie keinen Effekt im Bereich der grobmotorischen Fähigkeiten hatte. Eine Messbias ist möglich (6 von 14 Studien).

Zu b) Fehlen einer verblindeten oder unabhängigen Evaluation: Die Erwartungen des Untersuchers an eine Therapie können seine Motivation und sein Auswertungsverhalten beeinflussen. Das Auftreten systematischer Fehler ist bei nicht verdeckter Auswertung wahrscheinlich. Eine Auswertungs-Bias kann somit bei allen Studien bestehen, die nicht verblindet ausgewertet wurden (7 von 14 Studien).

Zu c) Gedächtniseffekte: Beim Abrufen von Informationen aus dem Gedächtnis kann es zu einer Reihe von Interferenzen kommen, die zu einer Verzerrung des Wahrgenommenen führen. Die GMFM-Daten beruhen ausschließlich auf zum Zeitpunkt der Testung gezeigten Leistungen. Gedächtniseffekte spielen bei der Auswertung keine Rolle.

Graphik 10 veranschaulicht für die 14 analysierten Studie die Häufigkeiten möglicher systematischer Fehler auf der Ebene der Messmethodik.



**Graphik 10: Systematische Fehler der Studien auf der Ebene der Messmethodik**

### 4.4.3. Interventionsebene

Auf der Interventionsebene kann es zu systematischen Fehlern kommen durch:

- a) ungewollte, in der Kontrollgruppe durchgeführte Zusatztherapien (Kontamination)
- b) parallel zur Behandlung durchgeführte Zusatztherapien (Co-Intervention)
- c) Zeitpunkt der Intervention
- d) den Ort der Intervention und
- e) die Anzahl der Untersucher.

Zu a) Kontamination und b) Co-Intervention:

Zusätzlich zur untersuchten Therapie durchgeführte Interventionen, die in Art und Ausmaß nicht kontrolliert oder standardisiert sind, beeinflussen den Therapieeffekt systematisch. Der Kontaminationseffekt bezieht sich auf in der Kontrollgruppe ungewollt durchgeführte Zusatztherapien. Die meisten Kinder mit Cerebralpareesen erhalten regelmäßig eine Form der Physiotherapie. Eine Standardisierung und Kontrolle der Begleittherapien wäre daher sehr sinnvoll und wichtig.

In 7 von 14 Studien wurde die Physiotherapie in Untersuchungs- und Kontrollgruppen weder standardisiert noch kontrolliert durchgeführt (Rosenbloom et al. 2003; Kaňovský et al. 2004; Baker et al. 2002; Love et al. 2001; Ubhi et al. 2000; Flett et al. 1999; Yang et al. 1999). 2 dieser Autoren (Flett et al. 1999; Love et al. 2001) haben in ihre Einschlusskriterien zur Teilnahme in die Studie ein funktionelles Plateau aufgenommen. Leider wird nicht erwähnt, wie das funktionelle Plateau definiert und gemessen wurde, so dass nicht sicher gewährleistet ist, dass ein Funktionsfortschritt allein der BTX-A-Therapie zuzuordnen ist. Love et al. (2001) wiesen die Eltern ferner explizit darauf hin, Art und Ausmaß der Therapien sowie die gewohnten körperlichen Aktivitäten beizubehalten und keine neuen Sportarten zu beginnen. Diese Parameter wurden jedoch nicht systematisch erhoben und ausgewertet. Aufgrund mangelnder Kontrolle der Begleittherapien kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kinder der Kontrollgruppe nicht überzufällig mehr oder effektivere Zusatztherapien erhalten oder durch mehr körperliche Aktivität und Sport funktionelle Fortschritte machen.

In 4 weiteren Studien wurde die Physiotherapie ohne Führung einer Kontrollgruppe zusätzlich zur BTX-A-Therapie durchgeführt (Mall et al. 1999; Linder et al. 2001; Paolicelli et al. 2001; Slawek et al. 2002). In diesen Studien kann nicht zwischen funktionellen Fortschritten auf der Basis der Physiotherapie und der BTX-A-Therapie differenziert werden.

In 2 Studien wurde versucht, Effekte der physiotherapeutischen Behandlung zu kontrollieren: Boyd et al. (2001) erhoben Art und Menge der Physiotherapie zu jedem Untersuchungszeitpunkt und bezogen die Parameter in den Gruppenvergleich mit ein. Statistisch besteht diesbezüglich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied, allerdings wurde das Nachbehandlungsregime nur in 3 sehr einfache Kategorien (Einzeltherapie, Gruppentherapie, posturales Management) eingeteilt. Die Inhalte der Nachbehandlung wurden nicht standardisiert. Qualitative Unterschiede in der Nachbehandlung sind auch in dieser Studie nicht sicher auszuschließen.

In der Studie von Reddighough et al. (2002) wurde die Art der zugelassenen physiotherapeutischen Nachbehandlung definiert und kontrolliert. Kontroverse Therapieformen wurden ausgeschlossen. Obwohl inhaltlich unklar bleibt, was unter kontroversen Therapieformen verstanden wird, ist eine Kontamination der Kontrollgruppe hier unwahrscheinlich. Zwischen BTX-A- und Kontroll-Phase bestanden Unterschiede im Ausmaß der durchschnittlich erhaltenden Nachbehandlung (20.9 versus 27.8 h). Ergebnisse aus Studien zur Evaluation der Physiotherapie lassen jedoch den Schluss zu, dass ein Unterschied von 7 Stunden über einen Zeitraum von 6 Monaten keinen systematischen Effekt hat (Tsorlakis et al. 2004; Bower et al. 2001).

Die Studie von Paolicelli et al. (2001) ist die einzige Studie, die sich um ein standardisiertes Nachbehandlungsschema (post-treatment Regime) bemüht. Leider wurde sie ohne Kontrollgruppe durchgeführt.

Neben der physiotherapeutischen Behandlung wurden in einigen Studien zusätzlich pharmakologische Interventionen wie z.B. orales Baclofen zugelassen. Auch diesbezüglich kann in 6 Studien von einer Interventions-Bias ausgegangen werden (Ubhi et al. 2000; Linder et al. 2001; Slawek et al. 2002; Baker et al. 2002; Kaňovský et al. 2004; Rosenbloom et al. 2003). In einer Studie werden keine Angaben bezüglich durchgeführter Zusatztherapien gemacht (Fattal-Valevski et al. 2001).

Zusammenfassend ist in 11 von 14 Studien eine Interventionsbias möglich.

Zu c) Interventionszeitraum: Law et al. (1998) weisen darauf hin, dass die Länge des Interventionszeitraums das Studienergebnis systematisch beeinflussen kann. Für die BTX-A-Therapie bedeutet das, dass bei zu kurzem Nachuntersuchungsintervall noch keine, bei zu langem Intervall eventuell keine funktionelle Wirkung mehr nachzuweisen ist.

In den analysierten Studien liegen die Nachuntersuchungszeiträume zwischen 1 und 24 Monaten. Der Beginn der klinischen Wirksamkeit wird 2 bis 3 Tage nach Injektion erwartet,

mit einem Wirkungsmaximum zwischen 7 und 14 Tagen (Ubhi et al. 2000). Dem Parsezeitraum entsprechend bleibt der funktionelle Effekt mindestens ca. 3 bis 6 Monate erhalten (Berweck und Heinen 2002). In den Studien, in denen der Nachuntersuchungszeitraum von 6 Monaten überschritten wird (Linder et al. 2001; Boyd et al. 2001; Rosenbloom et al. 2003), erfolgen Nachinjektionen nach klinischer Indikation. Damit liegen die Nachuntersuchungszeiträume in allen Studien im Bereich der klinischen Wirksamkeit.

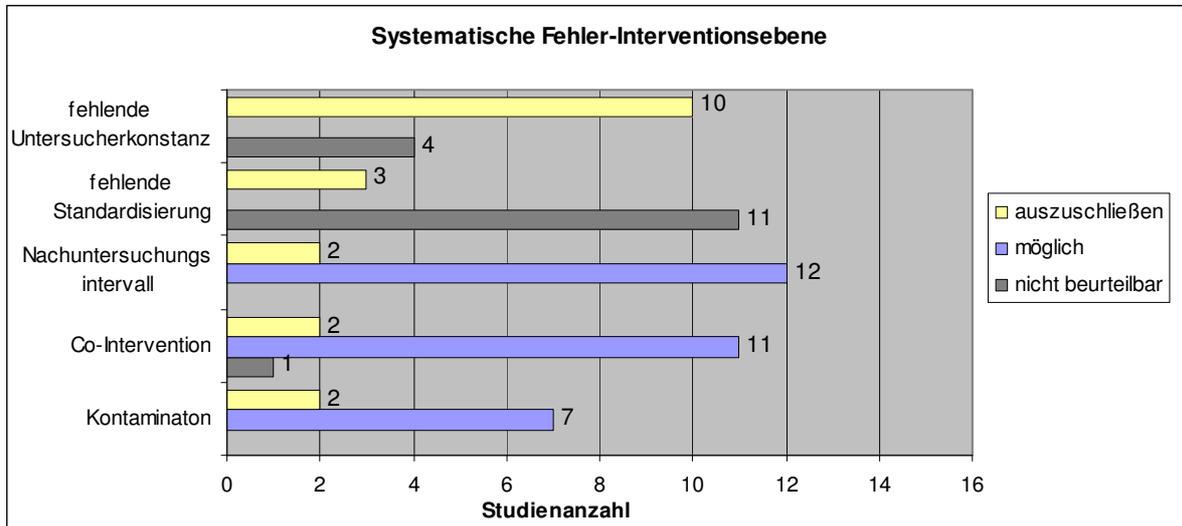
Ferner ist der systematische Einfluss natürlicher Entwicklungs- und Reifungsvorgänge zu beurteilen. Natürliche Entwicklungs- und Reifungsvorgänge beeinflussen das Studienergebnis in allen Studien, die ohne Führung einer Vergleichsgruppe durchgeführt wurden, unkontrolliert. Die genannten Faktoren gehen in den untersuchten Stichproben um so mehr ein, je jünger die Patienten sind (Durchschnittsalter <5 J.: Fattal-Valevski et al. 2001; Slawek et al. 2002) und je länger der Nachuntersuchungszeitraum ist (Linder et al. 1999). In gut randomisierten Studien kann der Effekt im Intergruppenvergleich als kontrolliert gelten (Rosenboom et al. 2003; Ubhi et al. 2000), nicht jedoch beim Vergleich innerhalb der Gruppe, welcher in einigen kontrollierten Studien zusätzlich ausgewertet wird (vor versus nach Intervention: Flett et al. 1999; Baker et al. 2002; Boyd et al. 2001; Reddighough et al. 2002; Karnovsky et al. 2004).

Zu d) und e) Ort der Durchführung und Anzahl der Therapeuten/ Untersucher:

Es sollte bezüglich der Umgebungsbedingungen auf eine standardisierte Durchführung geachtet werden (Law et al. 1998). In einer Veröffentlichung wird explizit auf eine standardisierte Durchführung der Untersuchungen bezüglich Ort und Zeit und Untersucher hingewiesen (Linder et al. 2001). 2 weitere Studien weisen allgemein auf ein standardisiertes Studien-Protokoll hin (Mall et al. 1999; Slawek et al. 2002). In den übrigen 11 Studien ist dieser Aspekt mangels Information in den Publikationen nicht zu beurteilen.

Therapeuten und Untersucher können entsprechend ihrer Motivation und Fähigkeiten die Untersuchungsergebnisse systematisch beeinflussen. Diese Personen sollten für die Probanden während des Untersuchungszeitraumes daher gleich bleiben. Im Studiendesign von insgesamt 10 der 14 Studien fand der Aspekt der Therapeutenkonstanz Berücksichtigung und wurde zumindest teilweise umgesetzt (Mall et al. 1999; Yang et al. 1999; Linder et al. 2001; Flett et al. 1999; Ubhi et al. 2000; Boyd et al. 2001; Love et al. 2001; Baker et al. 2002; Rosenbloom et al. 2003; Kaňovský et al. 2004).

Die Graphik 11 gibt einen Überblick über das Ergebnis der Analyse auf Interventionsebene. Tabelle 4.3. auf Seite 54 sind die Gesamtergebnisse der Fehleranalyse für die einzelnen Studien zu entnehmen.



**Graphik 11: Systematische Fehler der Studien auf Interventionsebene**

Tabelle 4.3.: Analyse systematischer Fehler nach Law et al. (1998)

STUDIEN	Design	Stichprobenebene			Messebene			Interventionsebene				
		Volunteer-Bias	Erhebungszeitpunkt (Jahreszeit)	Erwartungs-Bias	Mess-instrumente	Verdeckte Auswertung	Erinnerungs-Gedächtnis-Bias	Kontamination Kontroll-Gruppe	Co-Intervention	Untersuchungsintervall	Standardisierung	Untersucher-Konstanz
Yang et al. 1999	CT	1	Einfluß unklar	1		1	unerheblich	1	1	1	nb	0
Flett. et al. 1999	RCT	1	"	1	1	0	"	1	1	1	nb	nb
Mall et al. 1999	BS	1	"	1		1	"	ohne KG	1	1	0	0
Ubhi et al. 2000	RCT	1	"	0		0	"	1	1	0	nb	0
Love et al. 2001	RCT	1	"	1		1	"	1	1	1	nb	0
Fattal-Valevski et al. 2001	BS	1	"	1		1	"	ohne KG	nb	1	nb	nb
Linder et al. 2001	BS	1	"	1		1	"	ohne KG	1	1	0	0
Boyd et al. 2001	RCT	1	"	1	1	0	"	0	0	1	nb	0
Paolicello et al. 2001	BS	1	"	1		1	"	ohne KG	0	1	nb	nb
Slawek et al. 2003	BS	1	"	1		1	"	ohne KG	1	1	0	0
Reddihough et al. 2002	RCT	1	"	1	1	0	"	0	0	1	nb	nb
Baker et al. 2002	RCT	1	"	0	1	0	"	1	1	1	nb	0
Rosenbloom et al. 2003	RCT	1	"	0	1	0	"	1	1	0	nb	0
Kaňovský et al. 2004	RCT	1	"	0	1	0	"	1	1	1	nb	0
		14		10	6	7		7	10	12		

**RCT**= randomisiert, kontrollierte Studie  
**CT**= Controlled Trial/ kontrollierte Studie  
**BS**= Beobachtungsstudie  
**KG**= Kontrollgruppe

**0**= systematischer Fehler unwahrscheinlich  
**1**= systematischer Fehler möglich  
**nb**= nicht beurteilbar (aufgrund fehlender Information)

#### 4.5. GMFM-spezifische methodische Auswertung der Studien

Erfasst wurden die Durchführungsqualität der Testung (Training der Untersucher, Interrater-Reliabilität, standardisiertes Setting), die GMFM-Version, Effekt- (MCID) und Zielgrößen (Gesamt- versus Zielscore) sowie der Gebrauch von Hilfsmitteln und/oder Orthesen während der Testung. Es wurden diejenigen Studien in die Bewertung einbezogen, die durch die ausführliche Beschreibung in der Veröffentlichung oder durch Autorenkorrespondenz hinsichtlich der Durchführung der GMFM genauer beurteilt werden konnten. 15 Studien wurden bewertet.

Die Auswertung erfolgte in 11 dieser 15 Studien (73 %) standardisiert, durch in der Anwendung der GMFM trainierte Untersucher. Eine studieninterne Kontrolle der Inter- und Intraraterreliabilität wurde in 2 Studien (Reddihough et al. 2002; Boyd et al. 2001) unternommen. Die GMFM-Bewertung des durchführenden und des (verblindeten) auswertenden Physiotherapeuten korrelierte in der Studie von Reddihough et al. (2002) hoch ( $r=0.90$ ). Leider wird nicht genau beschrieben, wie die Anwender trainiert wurden. In der Studie von Boyd et al. (2001) wurden die auswertenden Physiotherapeuten von den Testentwicklern trainiert und erreichten Interrater-Reliabilitäts-Koeffizienten zwischen  $IRR=0.99$  und  $IRR=0.87$ .

In allen Studien kam die 88-Item-Version (Russell et al. 1989) zur Anwendung. Boyd et al. (2001) verwendeten zusätzlich die 66-Item-Version (Russell et al. 2002).

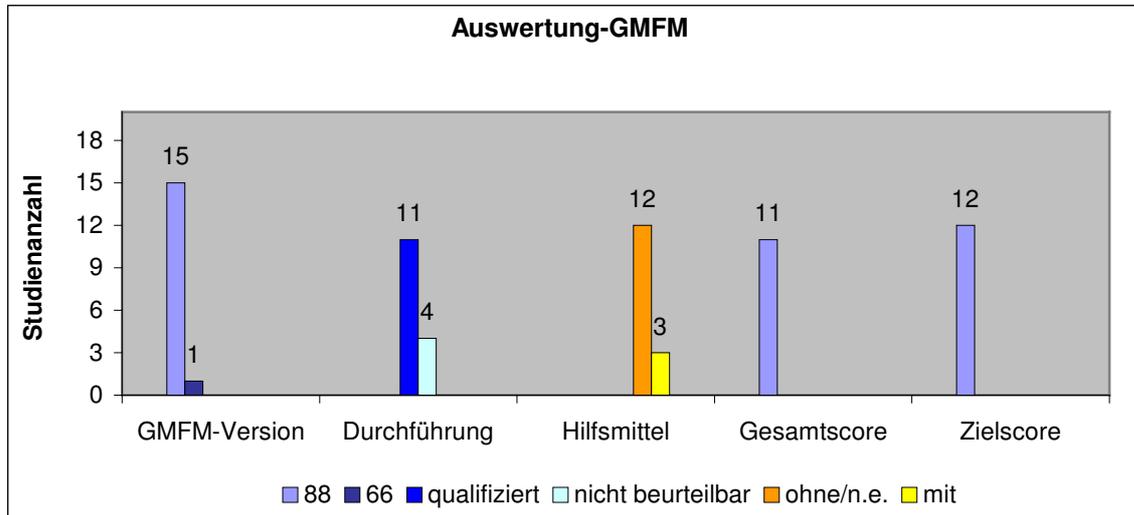
In 3 Studien wurde nur der Gesamtscore, in 8 Studien der Gesamt- und ein Zielscore und in 4 Studien nur ein Zielscore ausgewertet. In 4 Studien wurde der Zielscore individuell festgelegt. In denjenigen Studien, in denen der Zielscore definiert wurde, wurden ausschließlich die Dimensionen D (Stehen,  $N=7$ ) und E (Gehen, Rennen, Springen,  $N=8$ ) gewählt. In diesen Studien wurden weniger betroffene oder gehfähige Patienten getestet, bei denen die Fähigkeiten in den anderen Dimensionen meist vorausgesetzt wurden. In den übrigen Studien wurde der Zielscore individuell festgelegt.

Angaben zu dem erwarteten, klinisch bedeutsamen Therapieeffekt (MCID) in Bezug auf die GMFM wurden in 3 Studien gemacht: Ubhi et al. (2000) sahen einen Zuwachs von 6 % im Zielscore, Rosenbloom et al. (2003) von 5 % und Reddihough et al. (2002) von 7 % im Gesamtscore als klinisch bedeutsam an.

Im Handbuch wird die Durchführung mit und ohne den sonst üblichen Hilfsmitteln empfohlen. In 6 von 15 Studien wird der Umgang mit Hilfsmitteln und Orthesen während der Testung erwähnt oder beschrieben. In 3 Studien (Reddihough et al. 2002; Boyd et al. 2001;

Love et al. 2001) erfolgte die Durchführung ohne und mit den üblichen Hilfsmitteln, in einer Veröffentlichung (Reddihough et al. 2002) wurden dazu Ergebnisse aufgeführt.

Einen Überblick über die GMFM-spezifische, methodische Auswertung geben Graphik 12 und Tabelle 4.4. auf Seite 57.



**Graphik 12: GMFM-spezifische Auswertung**

Tabelle 4.4.: GMFM-spezifische Auswertung

Studien		Design	N	CP-Form	GMFM-Version	GMFM-Gesamtscore	GMFM-Zielscore	MCID	Durchführung	IRR	Hilfsmittel	Ergebnis
									std/trainiert			
1 Ackman et al.	1998	BS	31	D,H,Tr,T	88	0	1 D,E		1	n.e.	n.e.	n.s.
2 Yang et al.	1999	CT	38	CP	88	1	0		n.e.	n.e.	n.e.	sig.
3 Flett et al.	1999	RCT	18	D,H,Tr,T	88	0	1 D,E		n.e.	n.e.	n.e.	n.s.
4 Mall et al.	1999	BS	18	D,T	88	1	1 individuell		1	n.e.	n.e.	sig.
5 Ubhi et al.	2000	RCT	34	D,H	88	1	1 E	6%	1	n.e.	n.e.	sig.
6 Paolicelli et al.	2001	BS	52	D,H,T	88	0	1 D,E		n.e.	n.e.	n.e.	sig.
7 Love et al.	2001	RCT	22	H	88	1	1 D alle E einige		n.e.	n.e.	ja	sig.
8 Fattal et al.	2001	BS	26	H, D	88	1	0		1	n.e.	n.e.	sig.
9 Linder et al.	2001	BS	21	H,D,T	88	1	1 individuell		1	n.e.	keine	sig.
10 Boyd et al.	2001	RCT	35	D,T	88/66	1	1 individuell		1	p=.87-.99	ja	n.s.
11 Reddihough et al.	2002	RCT	49	D	88	1	0	7%	1	n.e.	ja	n.s.
12 Baker et al.	2002	RCT	124	D	88	1	1 D,E		1	n.e.	n.e.	n.s.
13 Slawek et al.	2003	BS	14	D	88	0	1 D,E		1	p=.90	keine	sig.
14 Rosenbloom et al.	2003	RCT	64	H,D,T	88	1	1 individuell	5%	1	n.e.	n. e.	n.s.
15 Kaňovský et al.	2004	RCT	52	D	88	1	1 D,E		1	n.e.	keine	n.s.
<b>Summen</b>			<b>576</b>			<b>11</b>	<b>12</b>		<b>11</b>			

CP-Form= Art der Cerebralparese

D= Diparese; H= Hemiparese; Tr= Triparese, T= Tetraparese

GMFM-Zielscore:

Dimension D= Stehen; Dimension E= Gehen, Rennen, Springen

MCID= minimal clinical important difference

IRR= Interrater Reliabilität

ne= nicht erwähnt

sig= statistisch signifikant

ns= statistisch nicht signifikant

## 4.6. GMFM-spezifische inhaltliche Auswertung der Studien

### 4.6.1. Beschreibung der Studieninhalte

Ziel der Studien von **Ackman et al. (1998)** war die objektive Quantifizierung von Therapieeffekten der Botulinum-Toxin-Therapie unter Verwendung der GMFM.

Untersucht wurden 31 Kinder mit Cerebralpareesen (Di-, Hemi-, Tri- und Tetraparese) im Alter zwischen 3 und 13 Jahren. Indikation zur Botulinum-Toxin-Behandlung waren Gangprobleme (Spitzfuß, crouch-, jump-gait) durch fehlende Muskeldynamik. Kinder mit fixierten Kontrakturen wurden ausgeschlossen. Die Gross Motor Function Measure (GMFM) wurde mit den Untertests D (Stehen) und E (Gehen, Rennen, Springen) als primäres Therapieevaluationsinstrument eingesetzt. Darüber hinaus wurden Video-Gang-Analysen, quantitative kinematische Ganganalysen und ein Elternfragebogen (Form nicht benannt) verwendet. Die Untersucher waren in der Durchführung der GMFM ausgebildet und geübt, die Auswertung erfolgte jedoch nicht verdeckt. Die Evaluation erfolgte 1, 3, und 6 Monate nach Injektion. Mit Ausnahme der kinematischen Parameter, Schrittlänge und Gehgeschwindigkeit konnte in dieser Untersuchung mit den verwendeten Instrumenten kein Therapieeffekt abgebildet werden. Die Studie wurde nur in Auszügen veröffentlicht, so dass eine genaue methodische Beurteilung nicht möglich war. Es handelt sich um eine der ersten Studien, die sich um eine Therapieevaluation unter Verwendung objektiver Testinstrumente bemühte.

**Yang et al. (1999)** führten ihre Studie mit der Zielsetzung durch, funktioneller Fortschritte nach BTX-A-Therapie mit objektiven Methoden unter Einbeziehung einer Kontrollgruppe zu messen.

Untersucht wurden 38 Kinder mit Cerebralpareesen im Alter zwischen 3–10 Jahren. Die GMFM (Russell et al. 1998) wurde als primäres Therapieevaluationsverfahren zur Erfassung von Veränderungen in verschiedenen motorischen Funktionen eingesetzt. Die Therapieevaluation wurde von einem einzigen erfahrenen Therapeuten durchgeführt. Es bleibt offen, ob dieser in der Durchführung der GMFM trainiert und die Durchführung standardisiert erfolgte. Es wurden alle Subtests der GMFM getestet. Die Ergebnisse (Subskalen, Gesamtwert) der Therapie- und Kontrollgruppe wurden vor sowie 6 und 12 Wochen nach Injektion verglichen. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen für alle GMFM-Einzeldimensionen, der GMFM-Gesamtwert für beide Gruppen zu den angegebenen Untersuchungszeitpunkten und Differenzwerte zur Baseline nach 6 und 12 Wochen. Bei gehfähigen Patienten (mit oder ohne Hilfsmittel) wurde zusätzlich eine Ganganalyse

(Physician Rating Scale, Quelle unklar) durchgeführt. Alle Patienten wurden klinisch und neurologisch untersucht, der Grad der Spastizität mit der modifizierten Ashworth Skala (Bohannon und Smith 1987) eingestuft. Sie erhielten zusätzlich Physiotherapie. Umfang und Art werden nicht genau beschrieben. Sowohl die Kinder der Therapie- als auch der Kontrollgruppe zeigten funktionelle Zugewinne. Ein signifikanter Gruppenunterschied zu Gunsten der BTX-A-Therapiegruppe konnte nach 6 und 12 Wochen in der Dimension B (Sitzen: 2.9 %, SD 4.5 nach 6 Wo; 8.3 % SD 7.3 nach 12 Wo) und im Gesamtscore (2.7 % SD 2.1 nach 6 Wo; 5.1 % SD 4.2 nach 12 Wo) ermittelt werden. Es fallen in beiden Gruppen große Standardabweichungen auf, was auf ein heterogenes Leistungsprofil innerhalb der Gruppen schließen lässt. Die Stichprobenbeschreibung ist sehr ungenau. Art und Schweregrad der Cerebralpareesen sind nicht definiert.

In der Untersuchung von **Flett et al. (1999)** wurden in einer randomisierten kontrollierten Studie 2 nicht operative Methoden zur Verbesserung der Wadendynamik bei Kindern mit spastischen Cerebralpareesen untersucht. Verglichen wurde die einmalige Botulinum-Toxin-Behandlung (BG) mit einer Therapiegips-Behandlung (TGG). Untersucht wurden 20 Kinder im Alter zwischen 2 und 8 Jahren mit spastischen Hemi-, Di-, Tri- und Tetraparesen. Die Kinder sollten gehfähig (auch mit Hilfen) und bezüglich ihrer funktionellen Fähigkeiten in der Physiotherapie therapieresistent sein. Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte randomisiert. Beide Gruppen erhielten zeitgleich zusätzlich nächtliche Gippschienen.

Die GMFM wurde vor sowie 2, 4 und 6 Monate nach der Intervention mit den Subskalen D (Stehen) und E (Gehen, Rennen, Springen) eingesetzt. Die Untersuchung wurde standardisiert von einem verblindeten Untersucher durchgeführt. Es bleibt offen, ob dieser in der Durchführung der GMFM trainiert war. Die GMFM wurde, neben Instrumenten zur Erfassung des Muskeltonus (mod. Ashworth Scale, Bohannon und Schmith 1987), zur Beurteilung des Gangbildes während Video-Ganganalysen (Physician Rating Scale, Koman et al. 1994; 5-stufige Global Scoring Scale) sowie einem Elternfragebogen (Quelle unklar) zur Erfassung der Therapiezufriedenheit eingesetzt.

Die Ergebnisse belegen eine vergleichbar gute Wirkung beider Methoden zur Verbesserung der Wadendynamik. Es wurden bei beiden GMFM Subtests die Mittelwerte und Standardabweichungen in den beiden Stichproben angegeben. Es zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zu den 4 Untersuchungszeitpunkten. Die Kinder beider Gruppen konnten ihre Fertigkeiten über den Untersuchungszeitraum signifikant verbessern. In der Botulinum-Toxin-Gruppe wurde nach 6 Monaten ein durchschnittlicher Funktionsgewinn von

6.8 % für die Dimension D (Stehen) und 8.84 % für die Dimension E (Gehen, Rennen, Springen) erzielt. In der Gruppe mit kombinierter Therapie wurden 12.12 % funktioneller Gewinn im Bereich des Stehens (D) und 7.47 % in den Bereichen Gehen, Rennen und Springen (E) erzielt. Es konnten in beiden Gruppen statistisch ( $p < 0.01$  BG,  $p < 0.04$  TGG) und klinisch sehr relevante Verbesserungen abgebildet werden. Die lokalen und funktionellen Veränderungen über die Zeit konnten mit einer Ausnahme (Global Scoring Scale) mit allen verwendeten Instrumenten abgebildet werden.

In beiden Gruppen fanden Co-Interventionen (Physiotherapie, Nachtschienen) statt. In den Einschlusskriterien wurde Therapieresistenz in der Physiotherapie vorausgesetzt, um den möglichen Einfluss der Zusatztherapie zu kontrollieren. Die Dauer und Art der Therapieresistenz wird nicht definiert.

**Mall et al. (1999)** evaluierten unter Verwendung der GMFM den Botulinum-Toxin-Therapieeffekt in der Behandlung der Adduktorenhyperaktivität.

Es wurden insgesamt 18 Kinder mit spastischer Di- und Tetraparese im Alter zwischen 5.5 und 21 Jahren untersucht. Der Schweregrad der Behinderung wurde nach der GMFCS-Klassifikation altersabhängig in 4 (II-V) Schweregrade eingeteilt. Die GMFM wurde als primärer Evaluationsparameter zur Messung der motorischen Fähigkeiten eingesetzt. Darüber hinaus wurden lokale Spastizitätsparameter (Range of Motion; modifizierte Ashworth Skala, Bohannon und Smith 1987) erhoben. Die Durchführung und Auswertung der GMFM erfolgte nach Angaben der Autoren für die meisten Patienten standardisiert, jedoch nicht verdeckt. Die Untersucher waren in der Durchführung des Verfahrens geschult und geübt. Es wurde der Gesamttest vor, sowie 4 Wochen nach der Botulinum-Toxin-Behandlung durchgeführt. Für jeden Patienten sind der GMFM-Gesamt- und Zielscore vor und nach der Intervention sowie der Differenzwert angegeben, ferner Mittelwert und Standardabweichung aller Zielgrößen für die Gesamtstichprobe.

Signifikante Behandlungseffekte konnten sowohl im Ziel- als auch im Gesamtscore abgebildet werden. Die Anwendung der GMFCS-Klassifikation ermöglicht eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Kritisch anzumerken ist, dass die Gesamtergebnisse erheblich von einzelnen Probanden, die offensichtlich sehr gut von der Behandlung profitierten, bestimmt werden. Es zeigen jedoch 33 % der Kinder weder im GMFM-Gesamt- noch im Zielscore funktionelle Veränderungen.

**Ubhi et al. (2000)** führten die erste placebokontrollierte, doppelblinde Therapieevaluationsstudie durch.

Untersucht wurden 40 Kinder mit spastischer Hemi- und Diparese im Alter zwischen 2 und 16 Jahren. Die funktionelle Verbesserung der dynamischen Spitzfußhaltung nach Botulinum-Toxin-Injektion (Dysport) war definiertes Therapieziel. Kinder mit primärer Adduktoren- oder Kniesehnenhyperaktivität wurden ausgeschlossen. Parameter einer Video-Ganganalyse wurden als primäre, die GMFM, Goniometerdaten und der Energieverbrauch (physiological cost index, Butler et al. 1984) als sekundäre Evaluationsparameter definiert. Die GMFM wurde vollständig und standardisiert vor sowie 2, 6 und 12 Wochen nach der Intervention durchgeführt. Die Autoren definieren den Therapieerfolg über eine Steigerung der grobmotorischen Fähigkeiten in der Dimension E (Gehen, Rennen, Springen) um mindestens 6%. GMFM-Baselinesdaten (Medianwerte, Variationsbreite) sind für die Einzeldimensionen und den Gesamtscore getrennt für BTX-A- und Placebogruppe aufgeführt. Die publizierten GMFM-Ergebnisdaten beschränken sich auf statistisch signifikante Ergebnisse. Die übrigen, nicht signifikant gewordenen Differenzmaße werden nicht dargestellt. Im Vergleich von Behandlungs- und Placebogruppe erreichten signifikant mehr Kinder der Behandlungsgruppe (37% versus 7% in der Kontrollgruppe,  $p=0.04$ ) einen Zugewinn in den GMFM-Leistungen von mehr als 6%. Nach 12 Wochen zeigten die Kinder der Behandlungsgruppe signifikant bessere Leistungen in den Untertests der Dimension E im Vergleich zu ihren Ausgangsleistungen vor der Intervention und den Ergebnissen der Kontrollgruppe. In allen übrigen Subtests sowie dem Gesamtscore zeigten sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen Botulinum- und Placebo-Behandlung. Eine Covarianzanalyse konnte keinen Zusammenhang zwischen Alter oder Art der Cerebralparese und dem Ausmaß klinischer Verbesserung herstellen. Daten dazu werden nicht angegeben. So bleibt unklar, ob sich die Covarianzanalyse auf GMFM oder Goniometer-Daten begründet. Kritisch anzumerken ist, dass in dieser Auswertung viele Einzelvergleiche angestellt wurden. Die Einzeldimensionen und der Gesamtscore wurden zu 3 unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben und ausgewertet. GMFM-Ausgangswerte werden von nur 36 Kindern dargestellt. Ausgewertet wurden GMFM-Daten von 34 Kindern.

**Love et al. (2001)** führten eine randomisierte kontrollierte Studie an 24 Kindern im Alter von 3–13 Jahren mit spastischen Hemiparesen durch.

Sie prüften die Auswirkungen der Botulinum-Toxin-Injektion in die Wadenmuskulatur auf die Funktionalität der unteren Extremität. Die GMFM wurde zur Messung der Funktionalität,

Goniometerdaten (Range of Motion), die modifizierte Tardieu-Skala (MTS, Boyd und Graham 1999) und die modifizierte Ashworth-Skala (MAS, Bohannon und Smith 1987) zur Bewertung der Spastizität sowie ein Elternfragebogen zur Einschätzung der Therapiezufriedenheit eingesetzt.

Es wurde der GMFM-Gesamtscore und ein individueller Zielscore (D= Stehen oder D und E= Gehen, Rennen, Springen) vor sowie 3 und 6 Monate nach Injektion erhoben. Nach Einschätzung der Autoren wurden die Therapieeffekte durch die geringen Veränderungen im Gesamtscore nicht ausreichend repräsentiert. Ausgewertet und veröffentlicht wurden daher nur die Ergebnisse im Zielscore. Die Durchführung erfolgte nach den Testvorgaben. Es bleibt aber offen, ob der Untersucher für die GMFM-Durchführung trainiert wurde. Die Veränderungen wurden in gemessenen Einheiten und prozentual in Relation zu einem vorher definierten möglichen Zielwert (100 %) erhoben. Diese Berechnung wurde gewählt, um den funktionellen Gewinn bei unterschiedlichem Ausgangsniveau vergleichbar zu machen. Getrennt für Therapie- und Kontrollgruppe sind für jeden Probanden Baseline-Daten (GMFM Gesamt- und Zielscore) sowie ein mittlerer Differenzscore zwischen den Gruppen tabellarisiert. Für die beiden Erhebungszeitpunkte (3 und 6 Monate) sind für den Zielscore die mittlere Differenz zu den Ausgangswerten getrennt für Behandlungs- und Placebogruppe sowie die dazugehörigen Konfidenzintervalle (95 %) und p-Werte angegeben. Ferner sind die Korrelationen zwischen GMFM und lokalen Spastizitäts-Parameter (MAS, Goniometer, MTS) in gemessenen Einheiten und prozentual angegeben. Die Fertigkeiten im Zielscore verbesserten sich in der Behandlungsgruppe signifikant nach 3 ( $p=0.02$ ) und hoch signifikant nach 6 Monaten ( $p=0.004$ ). Die Werte der Behandlungsgruppe liegen nach 3 Monate durchschnittlich 4.79 % (KI 1.3-8.3) und nach 6 Monaten 4.96 % (KI 2.3-7.6) über denen der Kontrollgruppe. In einer Regressionsanalyse konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß an Spastizität (MAS) nach 3 Monaten und dem GMFM-Zielscore nach 3 und 6 Monaten ermittelt werden (3 Mo,  $p=0.001$ ; 6 Mo,  $p=0.012$ ). Zur Elternzufriedenheit ergab sich kein Zusammenhang.

Aus der Behandlungsgruppe und der Kontrollgruppe wurde je ein Patient aufgrund eines GMFM-Ausgangswertes von 100 % von der weiteren Analyse der motorischen Funktionen ausgenommen. Durch die Berechnung eines anteiligen Gewinns konnte eine sehr homogene Gruppe leicht betroffener Kinder (GMFCS I) untersucht werden. Die Autoren zeigen damit einen Weg auf, Deckeneffekte in der Analyse zu umgehen. Alle Kinder hatten nach Einschätzung von Physiotherapeuten und Eltern ein funktionelles Plateau in der

Physiotherapie erreicht. Die Bedingungen für einen therapeutischen Stillstand wurden nicht definiert.

**Fattal-Valevski et al. (2001)** prüften in einer prospektiv angelegten Langzeitstudie die Auswirkungen rezidivierender Botulinum-Toxin-A-Injektionen.

Im Rahmen dieser Studie wurden Prädiktoren für die geeignete Patientenauswahl zur Botulinum-Therapie definiert. Die analysierte Veröffentlichung bezieht sich auf Teilergebnisse 4 Wochen nach der ersten Injektion.

Untersucht wurden 26 Kinder mit spastischen Di- und Hemiparesen im Alter zwischen 2 und 6 Jahren. Der GMFM-Gesamtscore wurde zur Evaluation der Therapieauswirkungen auf die grobmotorischen Fähigkeiten erhoben. Darüber hinaus wurde die lokale Wirksamkeit auf Bewegungsumfang (Goniometer, Range of Motion) und Spastizität (modifizierte Ashworth Skala, Bohannon und Smith, 1987) geprüft. Anhand eines Elternfragebogens (nicht genauer beschrieben) wurden Veränderungen der motorischen Fähigkeiten (Erreichen neuer Meilensteine), der Bewegungsqualität, der Fähigkeiten in der oberen Extremität, orale Fertigkeiten und Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Nebenwirkungen ermittelt. Die GMFM wurde standardisiert von einem geübten und geprüften Untersucher durchgeführt. Für jeden Patienten sind GMFM-Score vor und nach Intervention sowie Gruppenmittelwert und Standardabweichung angegeben. Die GMFM-Werte verbesserten sich in dieser Stichprobe einen Monat nach Behandlung hoch signifikant ( $p=0.0001$ ). Gut sprachen diejenigen Kinder an, die stärker betroffen waren. Die Stichprobenbeschreibung lässt eine international anerkannte Klassifikation der Schweregrade vermissen, so dass diese Schlussfolgerungen nur schwer nachvollziehbar und übertragbar sind. Gemessen am Elternurteil wurden der GMFM- und MAS-Ausgangsscore, d.h. Funktionalität und Ausmaß der Spastizität vor Beginn der Intervention sowie die Art der Gehfähigkeit (abhängig versus unabhängig) des Patienten und die Anzahl injizierter Muskelgruppen als Prädiktoren für einen Therapieerfolg identifiziert. Alter, Geschlecht, Diagnose (Hemi- oder Diparese), Bewegungsumfang (ROM) sowie die Gesamtbotulinum-Dosis spielten in dieser Studie zur Vorhersage des Therapieerfolges (gemessen am Elternurteil) keine Rolle. Es ist die einzige Studie, die uneingeschränkte mentale Fähigkeiten der Patienten in die Kriterien zur Stichprobenauswahl mit einbezieht. Unerwähnt bleibt, ob Co-Interventionen durchgeführt wurden. Die Eltern wurden genau instruiert, auf welche Parameter nach der Injektion zu achten ist. Darin liegt eine besondere Fehlerquelle der Studie begründet, die den Autoren bewusst ist.

**Linder et al. (2001)** untersuchten 12 Monate nach Botulinum-Toxin-Injektion mittelfristige Auswirkungen der Therapie.

In die Studie einbezogen wurden 25 Kinder im Alter zwischen 1.5 und 15.5 Jahren mit spastischen Hemi-, Di- und Tetraparesen, die aufgrund der Spitzfußstellung oder Adduktoren-Hyperaktivität funktionelle Einschränkungen hatten. Die Schweregradeinteilung erfolgte nach der GMFCS-Klassifikation. Die GMFM wurde vor und 12 Monate nach Erstinjektion standardisiert von trainierten Physiotherapeuten durchgeführt. Darüber hinaus wurden lokale Effekte anhand des passiven Bewegungsausmaßes (ROM) und Spastizitätsparameter (MAS, Bohannon und Smith 1987) gemessen. Reinjektionen erfolgten bei nachlassender therapeutischer Wirkung nach 3 und 6 Monaten. Die Kinder erhielten zusätzlich zweimal wöchentlich Physiotherapie nach Bobath- oder Vojta-Konzepten. Für jeden Patienten werden der GMFM-Gesamt- und Zielscore vor und nach Injektion sowie die Differenzwerte angegeben. Ferner sind für die Gesamtstichprobe Mittelwert, Medianwert sowie Standardabweichung und Variationsbreite der GMFM-Daten zu entnehmen. Mit der GMFM konnten 12 Monate nach Therapiebeginn hochsignifikante Verbesserungen im Gesamt- sowie im individuell definierten Zielscore abgebildet werden ( $p < 0.001$ ). Es zeigte sich eine statistisch signifikante Kovarianz zwischen dem Alter der Patienten und dem Therapieerfolg (GMFM). Jüngere Kinder ( $< 5$  Jahre) profitierten mehr von der Behandlung als ältere ( $p < 0.05$ ). Die Kovarianzanalyse bezüglich des Schweregrades zeigte einen Trend hin zu mehr funktionellem Zugewinn bei mittelstark betroffenen Kindern (GMFCS III), ferner profitierten Kinder mit pes equinus Formation tendenziell mehr als Kinder mit Adduktorenhyperaktivität. Die Kovarianzen erreichten nach Angabe der Autoren keine statistische Signifikanz. Daten werden dazu nicht dargestellt.

**Boyd et al. (2001)** verglichen in einer randomisierten kontrollierten Studie den Effekt einer Kombinationstherapie aus Botulinum-Toxin und SWASH-Orthesen (Sitting, Walking, Standing Hip) mit dem üblichen Standardbehandlungsregime bestehend aus Physiotherapie, Orthesen und Medikamenten.

Die Kinder der Behandlungsgruppe erhielten neben dem Standardregime Botulinum-Toxin-Injektionen und SWASH-Orthesen (SR+BTX-A+SWASH), die Kontrollgruppe nur das Standardregime (SR). Die Zuteilung zu der Behandlungsgruppe erfolgte randomisiert und stratifiziert nach Migrationsindex (10-20 %, 21-30 %, 31-40 %, definiert nach Reimers 1980), Alter und Art der Cerebralparesen (definiert nach Minear 1956). Aus diesem 2x2x3-Design ergab sich die Analyse von 12 Subgruppen. Die BTX-A-Therapie wurde bei klinischer

Indikation nach 6 Monaten wiederholt. Die Art und Häufigkeit der begleitend durchgeführten Physiotherapie wurde protokolliert, konstant gehalten und ausgewertet. Es wurden 39 Kinder mit bilateral spastischen Cerebralpareesen im Alter zwischen 1 und 4 Jahren untersucht. Die Schweregradeinteilung erfolgte nach GMFCS (II-V). Die GMFM wurde vor und 12 Monate nach dem ersten Injektionszyklus standardisiert von einem in dem Verfahren geübten Untersucher durchgeführt. Getestet wurde zunächst ohne und dann mit den üblichen Hilfsmitteln und Orthesen, jedoch ohne SWASH-Orthesen. Neben dem GMFM-Gesamtscore wurde ein individueller Zielscore definiert. Die Auswertung erfolgte blind. Die Ergebnisse wurden für die 88- und die 66-Item-Version berechnet. Darüber hinaus wurde der Therapieerfolg radiologisch, klinisch (modifizierte Ashworth Skala; Bohannon und Smith, 1987; statische und dynamische Muskellänge, Boyd und Graham 1999; Duncan Ely Test, Gage 1994; Femurkopfanteversion, Ruwe et al. 1992) und durch Fragebögen für Betreuer und Therapeuten (Boyd et al. 1994) evaluiert. Baselinedaten (Mittelwerte, Standardabweichung des GMFM-Gesamtscores) sind für die Behandlungs- und Kontrollgruppe sowie die Gesamtstichprobe angegeben. Nach Intervention sind für die beiden Gruppen getrennt die mittleren GMFM-Differenzen in Gesamt- und Zielscore unter Angabe von Standardabweichungen und Konfidenzintervallen dargestellt.

In keinem der erhobenen GMFM-Parametern konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe erhoben werden. Beide Gruppen haben profitiert. Der prozentuale Gewinn im Gesamt-Score der GMFM liegt in beiden Gruppen über 6 % für die 88-Item-Version (KI -6.7, 6.5) und bei 3 % (KI -2.2, 2.7) in der 66-Item-Version. Tendenziell, jedoch nicht statistisch signifikant, wird durch den Zielscore eine Überlegenheit der Behandlungsgruppe dokumentiert (6.58 % (SD 11.4) versus 2.61 (SD 13.8); KI -5.0, 13;  $p=0.37$ ). Der Einschluss der „Null“ im Konfidenzintervall gibt an, dass der Effekt nicht als gesichert gelten kann.

Regressionsanalytisch ergibt sich eine Interaktion zwischen Schweregrad (GMFCS-Stufe) und Behandlungserfolg ( $p=0.004$ ). Danach profitieren weniger betroffene Patienten (GMFCS II, III) stärker von der Kombinationsbehandlung. Für die Kontrollgruppe konnte kein entsprechender Zusammenhang ermittelt werden.

Die fehlende Abbildbarkeit von Behandlungseffekten anhand der GMFM könnte auf Baseline-Differenzen im GMFM-Gesamtscore (Behandlungsgruppe 19.42 % (11.2-61.7); Kontrollgruppe 40.4 % (8-74.0)) zurückzuführen sein. Diese Differenzen sind statistisch nicht signifikant, könnten klinisch jedoch trotzdem bedeutsam sein.

**Paolicelli et al. (2001)** untersuchten die Botulinum-Toxin-Wirkung auf Lokomotionsparameter unter Einbeziehung eines standardisierten Nachbehandlungsregimes. Untersucht wurden 54 Kinder mit Di-, Hemi- und doppelten Hemiparesen im Alter zwischen 2.1 und 11.9 Jahren. Darüber hinaus erfolgte eine phänomenologische Klassifikation nach Ferrari und Cioni (1998). Es wurde eine sehr genau definierte Zielpopulation untersucht. Alle in die Studien eingeschlossenen Kinder erfüllten 12 definierte Einschlusskriterien. Im Vordergrund der Evaluation standen Zielfunktionen im Bereich der Lokomotion (statisch und dynamisch), die mit der 5-stufigen Goal Attainment Scale (GAS, Kiresuk und Sherman 1968) verifiziert wurden. Die GMFM wurde mit den Dimensionen D und E eingesetzt. Ein Gesamtscore wurde nicht erhoben. Art der Anwendung und Auswertung der GMFM werden nicht beschrieben. Von 2 Patienten konnten mangels Kooperation die GMFM-Daten nicht ausgewertet werden. Als drittes Instrument kam die modifizierte Ashworth Scale (Bohannon und Smith 1987) zur Erfassung der Spastizität zum Einsatz.

In dem 4-monatigen Evaluationszeitraum zeigten sich in allen definierten Funktionsbereichen signifikante Fortschritte (GMFM  $p < 0.000$ ). Bei 23 % der Kinder konnten mittels GMFM-Zielscore keine funktionellen Gewinne abgebildet werden. Die Autoren erklären dies durch mangelnde Differenzierbarkeit der Skala in den Extreimbereichen und mangelnde Sensitivität zur Abbildung qualitativer Unterschiede. Leider sind pro Dimension nur ein Mittelwert und die Standardabweichung angegeben (Dimension D vor Injektion 54.14 %  $\pm 27.30$ ; nach Injektion 60.34 %  $\pm 26.38$ ; Dimension E vor 58.14 %  $\pm 25.90$ , nach Injektion 64.98 %  $\pm 23.61$ ). Die hohen Standardabweichungen sprechen für ein heterogenes Kollektiv. Positiv zu bewerten ist die Standardisierung der Nachbehandlung. Ohne Kontrollgruppe bleibt die Aussagekraft der Studie aber eingeschränkt.

**Slawek et al. (2002)** verglichen den Botulinum-Toxin-Therapieeffekt (Dysport) auf funktioneller Ebene (GMFM; Physician Rating Scale, Videoaufnahmen) mit Effekten auf lokaler Ebene (ROM Goniometer; modifizierte Ashworth Skala, Bohannon und Smith 1987; SMC, selective motor control, Boyd und Graham 1999) und dem Elternurteil (GCI, global clinical impression, Chutorian und Root 1994).

Untersucht wurden 14 Kinder mit spastischen Diparesen im Alter zwischen 2 und 6 Jahren. Funktionelle Einschränkungen bestanden bei 50 % der Kinder aufgrund einer Wadenmuskelhyperaktivität, 50 % hatten zusätzliche Probleme im Kniegelenk. Die GMFM wurde vor der Intervention sowie 1, 3 und bei einer Teilstichprobe (N=9) 6 Monaten danach

durchgeführt. Die Untersuchungssituationen wurden standardisiert und von in der GMFM-Testung trainierten und geübten Physiotherapeuten durchgeführt.

Da alle Patienten (mit oder ohne Hilfen) gehfähig waren, wurden nur die Dimensionen D (Stehen) und E (Gehen, Rennen, Springen) der GMFM durchgeführt. Die Testung erfolgte ohne Gehhilfen oder Orthesen.

Statistisch signifikante Verbesserungen der Fähigkeiten im Stehen wurden nach 1, 3 und 6 Monaten, im Gehen, Rennen und Springen nach 3 und 6 Monaten ermittelt. Angegeben wird der Gruppenmittelwert mit Standardabweichung für die beiden GMFM-Dimensionen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten. Durchschnittlich verbesserten sich die grobmotorischen Fähigkeiten in beiden Dimensionen nach 3 Monaten um 7.73 %. Die prozentualen Zugewinne waren nach 6 Monaten am deutlichsten (durchschnittlich 12.5 % D, 10.2 % E). Die nach 6 Monaten nachuntersuchten Patienten wurde nach 3 Monaten nachinjiziert. Im Gegensatz zu dem kontinuierlichen funktionellen Gewinn auf GMFM-Ebene zeigten die lokalen Parameter nach anfänglicher Minderung der Spastizität einen Wiederanstieg nach 3 Monaten. Die Elternzufriedenheit nahm zu, korrelierte jedoch nicht mit objektiven Parametern. Statistisch signifikante Zusammenhänge zu den lokalen Parametern ergaben sich nach 1 Monat zu dem passiven Bewegungsausmaß im gebeugten Knie (ROM-F; GMFM-D und E  $p=0.01$ ,  $p=0.008$ ) und dem Ausmaß selektiver motorischer Kontrolle (SMC, Boyd und Graham 1999) für GMFM-Dimension D ( $p=0.01$ ).

**Reddihough et al. (2002)** untersuchten im cross-over-Design (2 x 6 Monate) die grobmotorischen Funktionen unter Physiotherapie und nach Botulinum-Toxin-Therapie mit Physiotherapie.

Untersucht wurden 49 Kinder im Alter zwischen 22 und 80 Monaten mit spastischen Diparesen oder leichten bis mittelschweren spastischen Tetraparesen. Die Schweregradeinteilung erfolgte nach GMFCS (I-IV). Probleme aufgrund muskulärer Hyperaktivität bestanden in Hüft-, Knie-, Knöchel- und/oder Fuß-Ebene. Die Zuordnung zur Interventions- und Kontrollgruppe erfolgte randomisiert und stratifiziert nach GMFCS-Stufe und Alter, die Auswertung erfolgte blind. Die physiotherapeutische Behandlung wurde in ihrer inhaltlichen Ausrichtung und ihrem Ausmaß festgelegt. Die GMFM wurde neben der Vulpe Assessment Battery (VAB, Vulpe 1982) zur Erfassung der motorischen Fertigkeiten eingesetzt. Die modifizierte Ashworth Scala (Bohannon und Smith 1987) und Goniometerparameter (Range of Motion, Dorsalflexion) erfassen die Muskelspastizität. Mit

einem Elternfragebogen (Quelle unklar) wurden injektionsspezifische Parameter (z.B. Schmerz) sowie die Zeitpunkte wahrgenommener Verbesserungen erfasst.

Die GMFM wurde von trainierten und geübten Untersuchern durchgeführt. Ausgewertet wurden die Einzeldimensionen und der Gesamtscore nach 3 und 6 Monaten. Angegeben wurden Mittelwerte und Standardabweichungen der Differenzscores pro GMFM-Item (vor und 3 bzw. 6 Monate nach Injektion) und der GMFM-Gesamtwert für die Botulinum-Toxin-Therapiephase sowie die Kontrollphase. Die Werte für die Testung mit Hilfsmitteln wurden getrennt aufgeführt. In den einzelnen GMFM-Leistungen konnten keine Unterschiede ermittelt werden. Auch zeichnete sich nach 3 Monaten kein Trend ab. 50 % der GMFM-Variablen verbesserten sich während der BTX-A-Therapie und 50 % unter alleiniger Physiotherapie. Die Kontrollgruppe zeigte nach 3 Monaten durchschnittlich größere funktionelle Verbesserungen (4.03 %; SD 7.05) als die Behandlungsgruppe (2.7 %; SD 4.62). Nach 6 Monaten war der Gesamtscore in beiden Gruppen nahezu gleich (3.6 % BTX-A versus 3.44 % Physiotherapiegruppe). In der Testung mit den üblichen Hilfsmitteln (ohne Orthesen) zeigten sich nach 3 Monaten (N=6-7) in den Dimensionen B, D, E (Sitzen 2.02 %; SD 8.08 ohne versus 5.71 %; SD 4.8 mit Hilfsmittel; Stehen 3.91 %; SD 6.47 ohne, versus 13.2 %; SD 9.76 mit, Gehen 2.01 %; SD 5.9 ohne versus 5.32 %; SD 15.37 mit HM) und im Gesamtscore (6.52 %; SD 4.95 versus 2.3 %; SD 14.4) sowie nach 6 Monaten (N=22-24) in Dimension D bessere Leistungen in der BTX-A-Gruppe (Stehen 8.36 %; SD 21.92 versus 2.93 %; SD 14.99) als in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede erreichten keine statistische Signifikanz. Im GMFM-Gesamtscore lagen die Werte der Kinder der Kontrollgruppe, die mit Hilfsmitteln getestet wurden, nach 6 Monaten über denen der Kindern der Behandlungsgruppe (11.13 %; SD 11.18 versus 3.94 %; SD 11.6). Die Mehrzahl der übrigen Parameter (VAB; MAS; ROM) bildeten ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede ab. Die Therapiezufriedenheit der Eltern in der Behandlungsgruppe erreichte statistische Signifikanz.

Auffallend sind in der Stichprobe die z.T. hohen Varianzen in den GMFM-Untertests, die auf ein heterogenes Leistungsniveau innerhalb der Stichprobe schließen lassen. Damit werden Mittelwertsvergleiche weniger aussagekräftig. Die Autoren ziehen Decken- und Bodeneffekte als mögliche Ursache für die fehlende Abbildbarkeit von Therapieeffekten mit der GMFM in Erwägung. Da nur die Differenzscores angegeben wurden, sind die Argumente für den Leser nicht nachvollziehbar. Bei der Paarbildung wurde eine Altersdifferenz von bis zu 1,1 Jahren zugelassen. Diese könnte kritisch als zu ungenau angesehen werden und zu altersabhängigen, systematischen Fehlern führen. Für die Analyse nach 3 Monaten ermitteln die Autoren bei einem Stichprobenumfang von N=19 eine zu geringe statistische Power.

**Baker et al. (2002)** führten eine randomisierte, doppelt-blind kontrollierte Multicenter-Studie durch. Sie prüften die Wirkung unterschiedlicher Botulinum-Toxin-Dosierungen (10, 20, 30 U/kg KG, Dysport) im Vergleich zu einem Placebopräparat.

Untersucht wurden 126 Kinder mit spastischen Diparesen im Alter von 2–9 Jahren. Primäre Evaluationsgrößen waren verschiedene Goniometerparameter (nach einem Modell von Eames et al. 1999). Sekundär wurden die GMFM, das passive Bewegungsausmaß im Knöchel (ROM) sowie ein Elternfragebogen zur 4-stufigen subjektiven Einschätzung der Gehfähigkeit (Quelle unklar) eingesetzt. Die GMFM-Daten wurden vor sowie 4 und 16 Wochen nach Intervention von trainierten Untersuchern erhoben. Ausgewertet wurden der Gesamtscore und ein Zielscore (Dimensionen D (Stehen) und E (Gehen, Rennen, Springen)). Der Veröffentlichung sind Mittelwerte und Standardabweichungen des GMFM-Gesamt- und Zielscores für die Placebogruppe und den 3 Behandlungsgruppen zu den Erhebungszeitpunkten sowie die Differenzmaße unter Angabe der 95 % Konfidenzintervalle zu entnehmen. Es konnte kein signifikanter Wirkungsunterschied zur Placebogruppe ermittelt werden.

In der Placebogruppe war nach 4 Wochen ein Eingangseffekt zu beobachten, der über den gesamten Untersuchungszeitraum stabil blieb. Die Kinder der Placebogruppe verbesserten sich durchschnittlich um 2.5 % im Gesamtscore (SD 4.7) nach 4 Wochen und um 2.3 % (SD 10.4) nach 16 Wochen. Im Zielscore wurden durchschnittlich 4.1 mehr Prozentpunkte nach 4 (SD 4.3) und nach 16 (SD 8.9) Wochen erzielt. Dagegen kam es in allen Therapiegruppen nach den ersten 4 Wochen zu einem weiteren Anstieg der Leistungen im Zielscore, die in der 30 U-Gruppe mit durchschnittlich 6.3 % (SD 7.5) am höchsten ausfiel. Im Gesamtscore lagen die Effekte niedriger: 1.3 % (SD 9.3) nach 4 und 4.5 % (5.8 SD) nach 16 Wochen. Diese sind in allen Therapiegruppen vergleichbar.

Die Studie verdeutlicht durch die funktionellen Verbesserungen in der Placebogruppe das mögliche Ausmaß an Lern-, Placebo- oder Physiotherapieeffekten und die Notwendigkeit, klinische Studien unter Führung einer Kontrollgruppe durchzuführen.

**Rosenbloom et al. (2003)** prüften in einer doppelt-blind angelegten Langzeitstudie Behandlungseffekte nach 1 und 2 Jahren.

Untersucht wurden 64 Kinder im Alter zwischen 2 und 8 Jahren mit Hemi-, Di- und Tetraparesen. Computergesteuert wurden sie randomisiert und stratifiziert nach Art der Spastizität (uni- oder bilateral) Therapie- oder Placebogruppe zugeteilt. Reinjektionen erfolgten nach klinischer Prüfung im Abstand von 3 Monaten. Es wurden insgesamt 8 3-

Monatszyklen durchgeführt. Physiotherapeuten wurden ermutigt, angemessene Zusatztherapien durchzuführen. Es wird nicht definiert, was unter einer angemessenen Zusatztherapie verstanden wird. Primäre Ergebnisvariablen waren die mittels GMFM und PEDI (Pediatric Evaluation of Disability Inventory, Haley et al. 1992) nach 2 Jahren erhobenen grobmotorische Funktionen, Bereiche der Selbständigkeit und das Ausmaß notwendiger Hilfestellungen sowie die Häufigkeit gestellter Operationsindikationen. Sekundäre Ergebnisparameter sind die nach Ablauf eines Jahres erhobenen Daten zur Funktionalität (GMFM; PEDI) sowie Art und Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen und die Gewichtsentwicklung nach Ablauf von 2 Jahren. Für die GMFM wurden zu beiden Erhebungszeitpunkten für die Behandlungs- und Placebogruppe (BTX-A versus PG) die Mittelwerte und Standardabweichungen der mittleren Differenz zwischen GMFM-Ausgangs- und Endscore angegeben. Ferner wurde die Differenz zwischen den mittleren Veränderungsmaßen der Behandlungs- und Placebogruppe unter Angabe des 95 % Konfidenzintervalls aufgeführt. Entsprechende Daten wurden für die PEDI angegeben. Die übrigen Ergebnisse wurden in absoluten und prozentualen Häufigkeiten dargestellt. Mit den verwendeten Messinstrumenten wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede abgebildet. Nach einem Jahr waren die Werte im GMFM-Gesamt- und Zielscore in beiden Gruppen nahezu gleich (BTX-A 5.4 % – PG 5.0 % Gesamtscore, BTX-A 8.6 % - PG 8.2 % Zielscore), nach 2 Jahren schnitten die Kinder in der Placebogruppe tendenziell besser ab als die Kinder der Therapiegruppe (BTX-A 6.8 % - 8.2 % PG Gesamtscore, BTX-A 11.5 % - PG 14.6 % Zielscore). Der Differenzscore im GMFM-Gesamtwert lag nach 1 Jahr bei 0.34 (KI -2.09, 2.77), nach 2 Jahren bei -1.46 (KI -4.81, 1.90), für den Zielscore nach einem Jahr bei 0.30 (KI -3.92, 4.52) und -3.54 (KI -8.82, 1.74) nach 2 Jahren. Der fehlende Nachweis von Behandlungseffekten wird vor dem Hintergrund geringer Stichprobengrößen, zu geringer Trennschärfe und Sensitivität der Tests sowie Stichprobenparameter (Schweregrad, Alter) und Einzelheiten des Studienprotokolls diskutiert.

**Kaňovský et al. (2004)** setzten sich in ihrer Studie zum Ziel, Sicherheit und Effizienz einer festgelegten BTX-A-Dosis (Dysport) mit adäquatem Studiendesign und validen Messmethoden zu untersuchen.

Die Studie wurde multizentrisch, doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt. Untersucht wurden insgesamt 52 Kinder mit Diparesen. Die verbesserte Funktionalität des dynamischen Spitzfußes war definiertes Therapieziel. Die GMFM wurde neben einer Videoganganalyse und einfachen Fragebögen (Eltern-Therapeuten, Quelle unklar) zur

Therapieevaluation eingesetzt. Die Untersucher waren in der Durchführung der GMFM trainiert und qualifiziert. Es wurden der GMFM-Gesamtscore sowie die Dimensionen D (Stehen) und E (Gehen, Rennen, Springen) als Zielscore vor sowie 4, 8 und 16 Wochen nach Injektion erhoben. Für die GMFM wurden für die Behandlungs- und Placebogruppe die Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen für den Gesamt- und Zielscore zu den 4 Erhebungszeitpunkten und die jeweiligen Differenzmaße angegeben. Die grobmotorischen Fähigkeiten verbesserten sich in beiden Gruppen. Die Gruppenunterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Im durchschnittlichen GMFM-Gesamt- und Zielwert findet man Baseline-Unterschiede von 11 % und 16 % zu Gunsten der Behandlungsgruppe. Die Kinder der Behandlungsgruppe hatten mit durchschnittlichen GMFM-Ausgangswerten von 87 % (SD 10) bereits vor der Intervention gute Leistungen und damit weniger Entwicklungsfreiheitsgrade als die Kinder der Kontrollgruppe mit durchschnittlich 76 % (SD 18). Deckeneffekte sind in der Therapiegruppe bei Durchschnittsleistungen von 89 % (SD 10) und 90 % (SD 10) nicht auszuschließen. Die Differenzscores lagen zu allen Zeitpunkten in der Placebogruppe über denen der Behandlungsgruppe, was bedeutet, dass die Kinder der Kontrollgruppe etwas mehr Fortschritte zeigten.

In der Ganganalyse zeichnete sich als einziger signifikanter Parameter in der Behandlungsgruppe nach 16 Wochen ein verbesserter Fuß-Boden-Kontakt ab. Keine signifikanten Unterschiede wurden im Fragebogen und in bezug auf die Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen ermittelt.

Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen ergaben sich trotz Randomisierung bezüglich des Alters, des GMFM-Scores und der Co-Intervention und könnten für den fehlenden Nachweis von Behandlungseffekten mit verantwortlich sein. Diese Unterschiede erlangten keine statistische Signifikanz, könnten klinisch aber bedeutsam sein. Die Kinder der Dysport-Gruppe waren im Durchschnitt ein Jahr älter und sowohl im GMFM-Gesamt- wie im Zielscore besser als die Placebogruppe. Nicht alle Kinder der beiden Gruppen erhielten zusätzlich Physiotherapie. Die Kinder der Behandlungsgruppe erhielten etwas häufiger (73 %) Physiotherapie als die Kinder der Kontrollgruppe (63 %).

#### 4.6.2. Zusammenfassende Darstellung der GMFM-spezifischen Studienergebnisse

Im Folgenden werden die in den Studien mit der GMFM erzielten Ergebnisse zusammengefasst. Vorangestellt sind die Ergebnisse aus Studien, die anhand der GMFM signifikante BTX-A-Therapieeffekte belegen konnten. Daran anschließend werden die Ergebnisse der Studien dargestellt, die keine oder nicht statistisch signifikante Effekte ermittelten. Den Tabellen 4.5. und 4.6. auf den Seiten 77 und 78 sind, soweit von den Autoren angegeben, die in den Studien ermittelten GMFM-Daten zu entnehmen. Die für einen Therapiefortschritt im Bereich der grobmotorischen Fähigkeiten (GMFM) untersuchten und beobachteten Co-Faktoren werden zusammenfassend beschrieben. Die Tabellen 4.7. und 4.8. auf Seite 83 und 84 geben einen anschaulichen Gesamtüberblick über die analysierten Studien und die darin ermittelten Ergebnisse.

##### 4.6.2.1. Statistisch signifikante Studienergebnisse

In 8 von 15 Botulinum-Toxin-Therapieevaluationsstudien konnten statistisch signifikante Therapieeffekte im Bereich der grobmotorischen Fähigkeiten mit der GMFM abgebildet werden (Yang et al. 1999; Mall et al. 1999; Ubhi et al. 2000, Love et al. 2001; Fattal-Valevski et al. 2000; Paolicelli et al. 2001; Linder et al. 2001; Slawek et al. 2002). Es handelt sich in der Mehrzahl um einfache Beobachtungsstudien (63 %, N=5). 2 Studien wurden randomisiert kontrolliert (RCT), eine Studie unter Führung einer Kontrollgruppe ohne Randomisierung durchgeführt. Untersucht wurden in diesen Studien insgesamt 229 Kinder mit Hemi-, Di- und Tetraparese im Alter zwischen 2 und 21 Jahren. Indikationen zur Botulinum-Behandlung waren funktionelle Einschränkungen aufgrund muskulärer Hypertonie der Adduktoren, der Kniesehnen und der Wadenmuskulatur. Die Nachbeobachtungszeitpunkte lagen zwischen 1 und 12 Monaten. Die mit der GMFM ermittelten funktionellen Veränderungen stellen sich, soweit in den Veröffentlichungen angegeben, wie folgt dar (s.a. Tabelle 4.5):

Im Gesamtscore zeigten sich 1 Monat nach BTX-A-Injektion durchschnittliche Veränderungen zwischen 3.5 % (SD 6, Mall et al. 1999) und ca. 5 % (Fattal-Valevski et al. 2001), nach 6 Wochen um 2.7 % (SD 2.1, Yang et al. 1999), nach 3 Monaten 5.1 % (SD 4.2, Yang et al. 1999), nach 12 Monaten 6.2 % (SD 6.7, Linder et al. 2001).

In den Zieldimensionen liegen die Veränderungsmaße durchschnittlich zwischen 2.5 % (Slawek et al. 2002) und 6.0 % (SD 7.5 Mall et al. 1999) nach 1 Monat, 4.8 % (KI 1.3-8.3; Love et al. 2001) und 9.7 % (Ubhi et al. 2000) nach 3 Monaten, ferner zwischen 6.2 % und

6.8 % nach 4 Monaten (Paolicelli et al. 2001). Nach 6 Monaten ermitteln Love et al. (2001) in den Dimensionen D (Stehen) und E (Gehen, Rennen, Springen) 5 % (KI 2.3-7.6) Funktionssteigerung, Slawek et al. (2002) bei einmaliger Nachinjektion durchschnittlich 12.5 % für die Dimension D und 10.2 % für die Dimension E. Nach 12 Monaten beobachten Linder et al. (2001) im individuell festgelegten Zielscore einen Funktionszuwachs von 8.3 % (SD 9.0).

#### **4.6.2.2. Statistisch nicht signifikante Studienergebnisse**

In 7 von 15 Studien (47 %) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe (Flett et al. 1999; Boyd et al. 2001; Reddihough et al. 2002; Baker et al. 2002; Rosenbloom et al. 2003; Kaňovský et al. 2004) bzw. konnte keine statistisch signifikanten Verbesserungen der grobmotorischen Funktion nach Botulinum-Toxin-Therapie im Vergleich zur Voruntersuchung abgebildet werden (Ackman et al. 1989). 86 % dieser Studien (6/7 Studien) sind gut angelegte Kontrollstudien, eine Studie eine einfache Beobachtungsstudie. Untersucht wurden in diesen 7 Studien insgesamt 373 Kinder mit Hemi-, Di-, Tri- und Tetraparese im Alter zwischen 2 und 13 Jahren. Die Indikationen zur BTX-A-Behandlung wurden bei gesteigertem Muskeltonus der Hüft- und/ oder Kniebeugemuskulatur, der Adduktoren und/ oder eingeschränkter Beweglichkeit im oberen und/ oder unteren Sprunggelenk gestellt. Die GMFM-Werte wurden in mittelfristigen (1-4 Monate) und langfristigen (6–12–24 Monate) Nachuntersuchungszeiträumen erhoben. Die mit der GMFM ermittelten Veränderungen sind, soweit von den Autoren angegeben, der Tabelle 4.6. zu entnehmen.

Nach 1 Monat Nachbeobachtungszeit wurde in den Therapiegruppen im Gesamtscore ein Funktionszuwachs zwischen 2.0 % (SD 1.8, Kaňovský et al. 2004) und 2.5 % (SD 4.7, Baker et al. 2002), in den Kontrollgruppen zwischen 2.9 % (SD 4.3) und 2.5 % (SD 3.1) beobachtet. In den Zieldimensionen (D: Stehen; E: Gehen, Rennen, Springen) lagen die Werte nach 1 Monat bei 2.9 % (SD 2.9) und 4.1 % (SD 4.3) in den BTX-A-Behandlungsgruppen, in den entsprechenden Kontrollgruppen bei 3.9 % (SD 4.9) und 4.3 % (SD 4.1) (Kaňovský et al. 2004 und Baker et al. 2002).

Nach 2 Monaten fanden Kaňovský et al. (2004) im Gesamtscore einen Funktionszuwachs von 2.4 % (SD 2.7) in der Behandlungsgruppe und von 3.8 % (SD 4.9) in der Kontrollgruppe. In den Zieldimensionen veränderten sich die GMFM-Leistungen nach 2 Monaten in der BTX-A-Gruppe um durchschnittlich 3.8 % (Dimensionen: D, E). Die Kontrollgruppe erreichte Werte von 4.8 % (D, E). In der Studie von Flett et al. (1999) verbesserten die Kinder der

Therapiegruppe ihre grobmotorischen Fähigkeiten nach 2 Monaten im Stehen um 6.2 % (Dimension D) und im Gehen, Rennen, Springen um 2.7 % (Dimension E), die Kinder der Kontrollgruppe um 7.8 % (D) und 6.0 % (E).

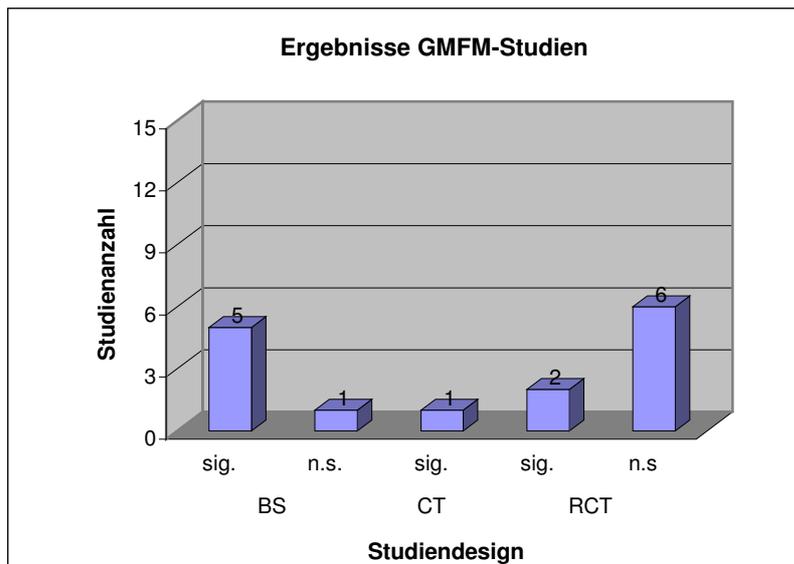
Nach 3 Monaten ermittelte Reddihough et al. (2002) im Gesamtscore 2.7 % (SD 4.6) für die BTX-A-Gruppe und 4 % (SD 7) für die Kontrollgruppe. Deutlicher waren in dieser Studie zu diesem Nachuntersuchungszeitpunkt die Fortschritte in der Subgruppe, die mit Hilfsmitteln getestet wurde: 6.5 % BTX-A-Gruppe versus 2.8 % in der Kontrollgruppe.

Nach 4 Monaten wurden in 2 Behandlungsgruppen 3.4 % (SD 4.0, Kaňovský et al. 2004) und 4.5 % (SD 5.8, Baker et al. 2002), in den jeweiligen Kontrollgruppen Werte zwischen 4.5 % (SD 4.5) und 2.3 % (SD 10.4) verbesserte Leistung im GMFM-Gesamtscore ermittelt. In den Zieldimensionen lagen die Werte zwischen 5.9 % (SD 5.6, Kaňovský et al. 2004) und 6.3 % (SD 7.5, Baker et al. 2002) in den BTX-A-Behandlungsgruppen und zwischen 4.1 % (SD 8.9, Baker et al. 2002) und 6.6 % (Kaňovský et al. 2004) in den Kontrollgruppen.

Flett et al. (1999) fanden im gleichen Nachuntersuchungszeitraum 5.7 % (Dimension D) und 6.1 % (Dimension E) für die Therapiegruppe und 9.3 % (D) sowie 3.6 % (E) in der Kontrollgruppe.

Nach 6 Monaten verbesserten sich bei Reddihough et al. (2002) die Kinder der BTX-A-Therapiegruppe im GMFM-Gesamtwert um 3.6 % (SD 7.44) und in der Kontrollgruppe um 3.4 % (SD 6.79). In der Testung mit Hilfsmitteln erzielten die Kinder der Kontrollgruppe einen sehr hohen Funktionszuwachs mit durchschnittlich 11 % versus 4 % in der Behandlungsgruppe. Flett et al. (1999) erhoben nach 6 Monaten für die Zieldimensionen D und E Differenzwerte von 6.8 % bzw. 8.8 % für die BTX-A-Gruppe sowie 7.5 % und 12 % für die Therapiegipsgruppe. Nach 12 Monaten erreichten die Kinder unter BTX-A-Therapie eine allgemeine funktionelle Verbesserung von 5.4 % (SD 4.4; Rosenbloom et al. 2003) und 6.02 % (SD 11.8) für eine Kombinationstherapie mit Orthesen (Boyd et al. 2001). In beiden Studien erfolgten Nachinjektionen nach klinischer Indikation. Die Werte der entsprechenden Kontrollgruppen lagen bei 5.0 % (SD 4.7) und 6.11 % (SD 7.1). Die Differenzen im Zielscore lagen in der Studie von Rosenbloom et al. (2003) bei 11.5 % (SD 8.6) für die BTX-A-Gruppe und 14.6 % (SD 11.4) in der Kontrollgruppe. In der Studie von Boyd et al. (2001) zeigten sich zu diesem Nachuntersuchungszeitpunkt in den Zieldimensionen tendenziell Behandlungserfolge der Kombinationstherapie (BTX-A + SWASH-Orthese). Die Kinder der Kombinationsbehandlung verbesserten ihre Zieldimensionen um durchschnittlich 6.56 % (SD 11.4), die Kinder mit klinischer Standardbehandlung nur um 2.6 % (SD 13.8). Diese Differenz im GMFM-Zielscore zwischen den Behandlungsgruppen erreichte keine statistische

Signifikanz. In der Langzeitstudie von Rosenbloom et al. (2003) erzielten die Kinder unter Botulinum-Toxin-Therapie nach 2 Jahren eine durchschnittliche funktionelle Verbesserung ihrer grobmotorischen Fertigkeiten von 11.5 % (SD 8.6), die Kinder der Kontrollgruppe von 14.6 % (SD 11.4). Graphik 13 veranschaulicht die mit der GMFM in den analysierten Studien ermittelten Ergebnisse in bezug auf statistische Signifikanz und Studiendesign.



GMFM-Ergebnisse aus 15 Studien,

BS= Beobachtungsstudie, CT= kontrollierte Studie, RCT= randomisiert kontrollierte Studie

### Graphik 13: Ergebnisübersicht der GMFM-Studien

**Zusammengefasst** über alle Nachuntersuchungszeiträume werden nach BTX-A-Therapie im GMFM-Gesamtscore durchschnittliche Veränderungen zwischen minimal 1.3 % (SD 9.3) nach 1 Monat (Baker et al. 2002) und maximal 6.8 % (SD 6.0) nach 24 Monaten (Rosenbloom et al. 2003) ermittelt. In den Zieldimensionen lagen die durchschnittlichen Veränderungsmaße zwischen 2.1 % (SD 6.7) nach 1 Monat (Baker et al. 2002) und 11.5 % (SD 8.9) nach 24 Monaten (Rosenbloom et al. 2003). Nach einer konservativen Schätzung der Autoren liegen minimal klinisch bedeutsame Veränderungen im GMFM-Gesamtscore bei 1.8 % (Russell et al. 1989). Mit 2 Ausnahmen (Yang et al. 1999; Baker et al. 2002) wurden in allen Studien mit der GMFM im Durchschnitt mindestens minimal klinisch bedeutsame Veränderungen abgebildet. Tendenziell wurden mit Zunahme des Nachbeobachtungszeitraumes größere Veränderungen deutlich. Wurde ein Gesamtscore und ein Zielscore ermittelt, lagen die Werte im Zielscore tendenziell über denen im Gesamtscore. Die Werte in den Kontrollgruppen waren mit denen der Behandlungsgruppen vergleichbar, in einigen Studien lagen sie sogar darüber (Kaňovský et al. 2004; Flett et al. 1999). Eine leichte Tendenz in Richtung eines

positiven Botulinum-Toxin-Therapieeffektes findet man bei Boyd et al. (2001) im Zielscore nach 12 Monaten, bei Baker et al. (2002) nach 16 Wochen im Ziel- und im Gesamtscore für alle 3 Behandlungsgruppen sowie bei Reddihough et al. (2002) nach 3 Monaten bei Testung mit Hilfsmitteln.

Tabelle 4.5.: GMFM-Ergebnisse der statistisch signifikanten Studien

Studien	N GMFM	Alter	Diagnose	Gesamt Score 1MO	Ziel- Score 1MO	Gesamt- Score 6Wo	Gesamt- Score 2MO	Ziel- Score 2MO	Gesamt- Score 3 MO	Ziel- Score 3MO	Gesamt- Score 4MO	Ziel- Score 4MO	Gesamt- Score 6MO	Ziel- Score 6MO	Gesamt- Score 12MO	Ziel- Score 12MO
Yang et al. 1999	38	3-10J	CP			1.3(1.0) 2.7(2.1)			2.3(1.7) 5.1(4.2)							
Mall et al. 1999	18	5.5.-21.1J	D,T GMFCS	3.5(6.0)	6.0(7.5)											
Ubhi et al. 2000	34	2-16J	D,H			n.s.			n.s.	9.7(E) <sup>oo</sup>						
Love et al. 2001	24	3-13J	H, GMFCS I						4.79(D/E) <sup>o</sup> KI (1.3-8.3)				4.96(D/E) <sup>o</sup> KI(2.3-7.6)			
Fattal- Valevski et al. 2001	26	2-6J	H,D	5 <sup>a</sup>												
Paolicelli et al. 2001	54	2.1-11.9J	D,H,T								6.2(D) <sup>a</sup> 6.8(E) <sup>a</sup>					
Linder et al. 2001	21	1.5-15.5J	H,D,T GMFCS-IV												6.2(6.7)	8.3(9.0)
Slawek et al. 2003	14	2-6J	D		3.3(D) <sup>a</sup> 2.5(E) <sup>a</sup>				9.6(D) 5.8(E)				12.5(D) 10.2(E)			
	229															

Angabe von Differenzscores zur Baseline, Standardabweichungen (), KI= Konfidenzintervall

Für BTX-A-Gruppen (fett) und Kontrollgruppe

\*Werte aus den angegebenen Gruppenmittelwerten errechnet

<sup>o</sup>durchschnittliche Gruppendifferenzscore (BTX-A-Kontrolle)

<sup>oo</sup>durchschnittliche Steigerung in der Gruppe, die sich klinisch bedeutsam verbesserte (d.h.>6%)

Tabelle 4.6.: GMFM-Ergebnisse der statistisch nicht signifikanten Studien

Studien	N GMFM	Alter	Diagnose	Gesamt- Score 1MO	Ziel- Score 1MO	Gesamt- Score 6Wo	Gesamt- Score 2MO	Ziel- Score 2MO	Gesamt- Score 3 MO	Ziel- Score 3MO	Gesamt- Score 4MO	Ziel- Score 4MO	Gesamt- Score 6MO	Ziel-Score 6MO	Gesamt- Score 12MO	Ziel- Score 12MO	Gesamt- Score 24MO	Ziel- Score 24MO
Ackman et al. 1989	31	3-13J	D,H,Tr,T															
Flett et al. 1999	18	2-8J	D,H,Tr,T					7.7(D)*/ 2.7(E)* <b>6.4(D)*</b> / 6(E)*					9.3(D)*/3.8(E)* <b>5.7(D)*</b> /6.1(E)*	12.12(D)*/7.5(E)* <b>6.8(D)*</b> /8.8(E)*				
Boyd et al. 2001	35	1-5J	D,T, GMFCSI-V												6.11(7.1) 2.77(2.8)** <b>6.02(11.8)</b>	2.61(13.8)		
Reddihough et al. 2002	49	1.8-6.6J	D,T, GMFCSI-IV						4.03(7.05) 2.8(14.4)H <b>2.7(4.62)</b>				3.4(6.79) 11.13(11.18)H <b>3.6(7.44)</b>					
Baker et al. 2002	124	2-9J	D	2.5(4.7) <b>2.5(3.1)</b> <b>1.4(4.2)</b> <b>1.3(9.3)</b>	4.1(4.3) <b>4.3(4.1)</b> <b>2.1(6.7)</b> <b>3.3(9.4)</b>					2.3(10.4) <b>3.8(4.2)</b> <b>4.4(5.4)</b> <b>4.5(5.8)</b>	4.1(8.9) <b>5.7(6.0)</b> <b>5.9(8.1)</b> <b>6.3(7.5)</b>							
Rosenbloom et al. 2003	64	2-8J	D,H,Tr,T												5.0(4.7) <b>5.4(4.4)</b>	8.2(8.9) <b>8.6(6.6)</b>	8.2(6.8) <b>6.8(6.0)</b>	14.6(11.4) <b>11.5(8.9)</b>
Kaňovský et al. 2004	52 373	2-8J	D	2.9(4.3) <b>2.0(1.8)</b>	3.9(6.3) <b>2.9(2.9)</b>		3.8(4.9) <b>2.4(2.7)</b>	4.8(7.5) <b>3.8(4.6)</b>		4.5(4.5) <b>3.4(4.0)</b>	6.6(6.6) <b>5.9(5.6)</b>							

Differenzwerte zur Baseline in BTX-A Gruppe (fett) und Kontrollgruppe  
Mittelwerte und Standardabweichungen (), H= Testung mit Hilfsmitteln

#### 4.6.2.3. Die GMFM-Leistung beeinflussende Co-Faktoren

##### **Zusammenhang zwischen Schweregrad der Cerebralpareesen und GMFM-Leistung**

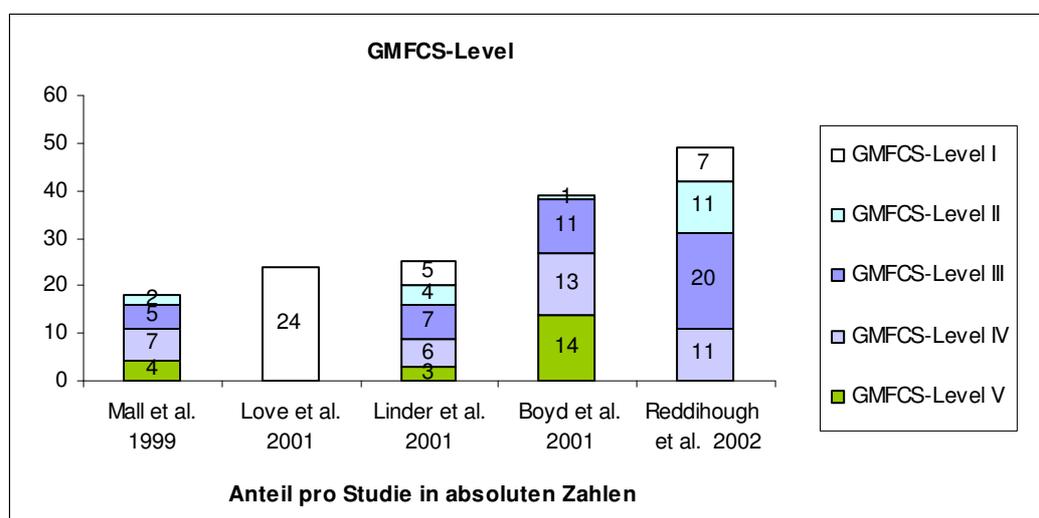
In 2 Studien wurde der Zusammenhang zwischen Schweregrad der Cerebralpareesen und dem Therapiefortschritt im Bereich der grobmotorischen Fähigkeiten (GMFM) anhand von Covarianzanalysen (Boyd et al. 2001; Linder et al. 2001) und Regressionsanalysen (Boyd et al. 2001) untersucht. Die Schweregradeinteilung erfolgte in diesen Studien nach GMFCS-Stufen (Palisano et al. 2002). Wie in der Einleitung unter 1.2. erklärt, handelt es sich dabei um eine fünfstufige Skala zur Klassifikation grobmotorischer Fähigkeiten und Grenzen bei Kindern mit Cerebralpareesen im Alter zwischen 0–12 Jahren. Einen Überblick über die Verteilung der GMFCS-Stufen in den Studien, gibt Graphik 14 am Ende dieses Unterkapitels. In der Studie von Linder et al. (2001) zeigten mittelstark betroffene Kinder (GMFCS-Stufe III) im Zielscore den deutlichsten Funktionsanstieg (6.0 % - 14.0 % Zielscore). Die Covarianzanalyse war statistisch jedoch nicht signifikant. Boyd et al. (2001) ermittelten eine signifikante Korrelation zwischen GMFCS-Stufe und GMFM-Gesamtscore für Behandlungs- und Kontrollgruppe ( $r=-0.45$ ,  $p<0.001$ ). Eine Interaktionsanalyse verdeutlichte, dass in der Behandlungsgruppe besonders die mittelstark bis leicht betroffenen Kinder (GMFCS II, III) von der Kombinationsbehandlung mit Botulinum-Toxin und SWASH Orthese profitierten ( $p=0.004$ ). Es wurden zu fast gleichen Teilen Kinder der Stufen III (N=7), IV (N=6) und V (N=7) untersucht. Der GMFCS-Stufe II wurde ein einziges Kind zugeordnet. Dieser Patient zeigte besonders gute Fortschritte. In einer Reanalyse ohne die Daten dieses Patienten konnte die Interaktion jedoch bestätigt werden ( $p=0.05$ ). Die Kinder der GMFCS-Stufe V zeigten nach Angabe der Autoren wenig oder keine Verbesserungen. Für die Kontrollgruppe ergab sich kein entsprechender Zusammenhang. Dies deutet darauf hin, dass sich in der Kontrollgruppe die Funktionen über alle GMFCS-Stufen vergleichbar entwickeln.

Mall et al. (1999) beschrieben vergleichbare Zusammenhänge. Kinder mit mittelschweren Cerebralpareesen (GMFCS III, IV) zeigten die deutlichsten Veränderungen. Die Veränderungen im Gesamtscore rangieren bei Kindern mit GMFCS-Stufe III zwischen 0 und 24 % (durchschnittlich 7.6 %), bei Kindern mit Stufe IV zwischen 0 und 10 % (durchschnittlich 3 %). Die Veränderungen bei leicht (Stufe II) und schwer betroffenen Kindern (Stufe V) lagen bei allerdings sehr kleinem Stichprobenumfang bei 0.5 % (N=2, GMFCS II) und bei 0.75 % (N=4, GMFCS V). Es wurden 4 Kinder mit GMFCS-Stufe V untersucht. Eines dieser Kinder zeigte eine Veränderung von 3 % im Gesamtscore und 8 % im

Zielscore (A, C), die übrigen Kinder zeigten keinerlei Veränderung. Statistische Kennwerte zu den beschriebenen Beobachtungen wurden nicht angegeben.

In den Studien von Linder et al. (2001), Mall et al. (1999) und Boyd et al. (2001) differenzierte die GMFM bei stärker betroffenen Kindern (GMFCS-Stufe V) weniger. Die Anzahl der in dieser Gruppe untersuchten Kinder war jedoch zum Teil sehr gering und die Varianz der angegebenen GMFM-Daten sehr hoch. Eine allgemeine Schlussfolgerung bezüglich der Differenzierbarkeit der GMFM im unteren Leistungsbereich ist daher nicht ableitbar.

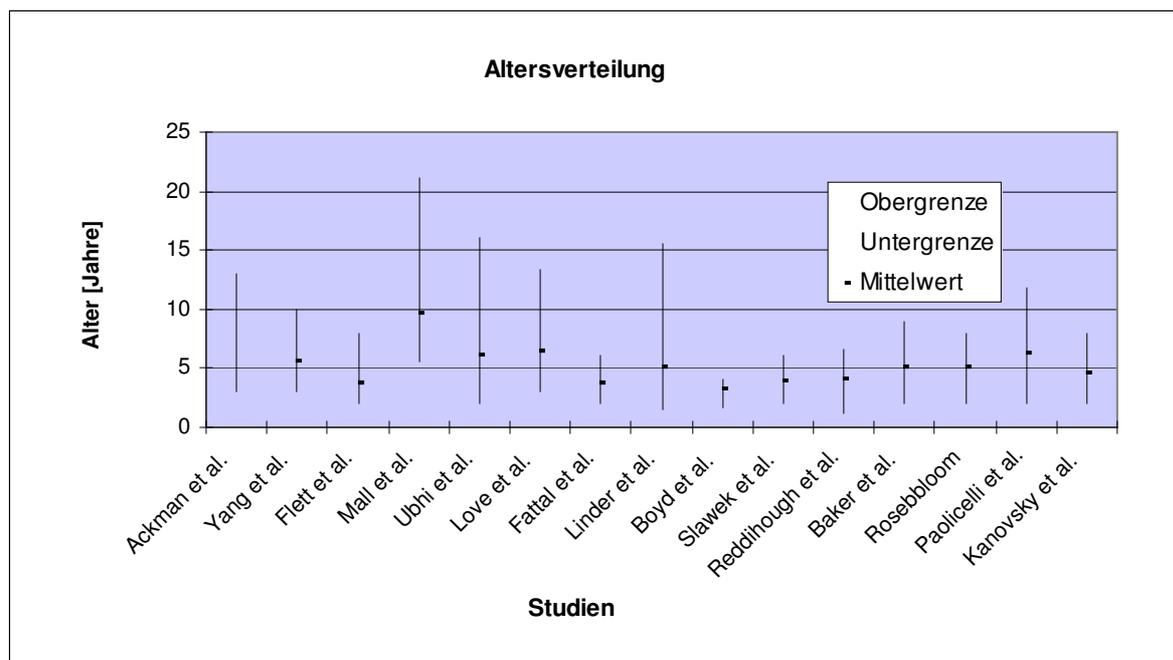
In der Untersuchung von Love et al. (2001) wurden nur Kinder mit GMFCS-Stufe I getestet. Nach Angaben der Autoren differenzierte der Gesamtscore nicht ausreichend (keine Zahlenangaben), der Zielscore dagegen gut zwischen behandelten und nicht behandelten Kindern, so dass nur dieser in die Auswertung einbezogen wurde.



**Graphik 14: GMFCS-Stufenverteilung in den einzelnen Studien**

### **Einfluss des Alters auf die GMFM-Leistung**

Signifikante Zusammenhänge zwischen dem Alter der untersuchten Patienten und den gemessenen Veränderungen der grobmotorischen Fähigkeiten (GMFM) unter Botulin-Toxin-Therapie fanden Linder et al. (1.5-15.5 Jahre; 2001). Jüngere Kinder (<5 Jahre) dieser Stichprobe zeigten die größeren Veränderungen hinsichtlich des GMFM-Ziel- und Gesamtscores als ältere (5-15.5 Jahre). Reddihough et al. (2001) sahen keinen Zusammenhang zwischen Funktionsgewinn und Alter. Das Alter in dieser Stichprobe variierte zwischen 2 und 6 Jahren und lag im Mittel bei 4.1 Jahren. Graphik 15 zeigt die Altersverteilung der Patienten in den analysierten Studien im Überblick. Angegeben sind die Mittelwerte und die Spannweiten (range).



**Graphik 15: Altersverteilung der Studienteilnehmer in den Einzelstudien**

### **Spastizitätsparameter und deren Einfluss auf die GMFM-Leistung**

Regressionsanalysen belegen in der Studie von Love et al. (2001) statistisch bedeutsame Zusammenhänge zwischen Spastizitätsparametern (mod. Ashworth Skala, Bohannon und Smith 1987) und Ausmaß der Veränderungen im GMFM-Score. Wie zu erwarten verbesserten sich die grobmotorischen Fähigkeiten mit abnehmender Spastizität. Dieser Zusammenhang zeigte sich 3 Monate nach Injektion ( $p=0.001$ ) deutlicher als nach 6 Monaten ( $p=0.012$ ). Signifikante Korrelationen 1 Monat nach BTX-A-Injektion zeigten sich zwischen passiver Dorsalextension im oberen Sprunggelenk in Knieflexion (ROM-F) und GMFM (Dimensionen D: Stehen,  $p=0.01$  und E: Gehen, Rennen, Springen,  $p=0.008$ ) sowie zwischen dem Ausmaß selektiver motorischer Kontrolle im Sprunggelenk (SMC, Boyd und Graham 1999) und GMFM-Dimension D (Stehen;  $p=0.01$ , Slawek et al. 2002). Nach 3 Monaten konnte in der Studie von Slawek et al. (2003) bereits kein entsprechender Zusammenhang mehr abgebildet werden.

### **Korrelation zwischen Elternurteil und GMFM**

Fattal-Valevski et al. (2001) definieren Prädiktorvariablen für eine erfolgreiche BTX-A-Therapie. Gemessen am Elternurteil korrelierte der GMFM-Ausgangswert und das Ausmaß an Funktionsgewinn (GMFM-Differenzscore) signifikant mit der Ansprechbarkeit auf die BTX-A-Therapie. Patienten, die von einer BTX-A-Therapie funktionell profitierten, hatten

---

initial einen niedrigeren GMFM Ausgangswert (durchschnittlich 65 %; SD 20) als Patienten, die weniger profitierten (durchschnittlich 87 %, SD 10). Kinder, die im Elternurteil gut von der Therapie zu profitieren schienen, hatten durchschnittlich 10.5 % (SD 10.4) Veränderungen im GMFM-Gesamtscore, Kinder, die nur kurz (< 1 Monat) oder gar nicht profitierten, dagegen 3.5 % (SD 2.7). In anderen Studien zeigt sich kein Zusammenhang zwischen Elternurteil und Funktionalität (Reddihough et al. 2002; Baker et al. 2002; Love et al. 2001; Slawek al. 2002). Die Eltern sahen Fortschritte, die sich in den GMFM-Ergebnissen nicht abbildeten.

Tabelle 4.7.: Studien mit signifikanten GMFM-Ergebnissen

Autoren	1. Yang et al. 1999	2. Mall et al. 1999	3. Ubhi et al. 2000	4. Love et al. 2001	5. Fattal-Valevski et al. 2000	6. Paolicelli et al. 2001	7. Linder et al. 2001	8. Slawek et al. 2003
<b>US</b>	BTX-TH-Evaluation mit objek. Methodenu. KG	BTX-TH-Evaluation bei Adduktorensasmusus	objektive Quantifizierung der therapeutischen BTX-Wirkung bei dyn. Spitzfuß	funk. Auswirkung der BTX-Therapie auf Wadenmuskeln bei Hemiplegie	Definition objektiver klin. Prädiktoren zur Auswahl geeigneter Patienten für die BTX-Therapie	BTX-Therapie Wirkung auf Lokomotion bei std. post-treatment Regime	BTX-Therapie-Evaluation Nachweis mittelstelliger Behandlungseffekte	BTX-Therapie-Evaluation bzgl. Funktionalität und Vergleich mit einfachen, lokalen Parametern
<b>Design</b>	CT, kontrollierte Studie, nicht randomisiert	BS, prospektiv	RCT Doppel-blind, placebo-kontrolliert Randomisierung unabhängig	RCT Abweichung zur Paarbildung Verfahren nicht erwähnt	BS, prospektiv	BS, prospektiv	BS, prospektiv	BS, prospektiv
<b>N</b>	38 N=28 Therapiegruppe N=10 Kontrollgruppe	18	40 34 GMFM-Daten, keine Kooperation: N=1BG, N=3 PG, N=2?	22(24) -1Paar /N=2 Decken-Effekt	26	54 -N=2,GMFM-Daten nicht ausgewertet, mangelnde Kooperation während der Durchführung	25 21 GMFM Daten	14
<b>Diagnose</b>	CP, Def? gehilfbar/nicht gehilf.	Diparese, Tetraparese GMFCS I-IV	Di-, Hemiparese Def? Gehfähig	Hemiparese GMFCS Level 1	Di-, Hemiparese Def?	Di-, Hemiparese, doppelte Hemiparese Def. Ferrari et al.	Hem-, Di-, Tetraparese GMFCS Level I-IV	Diplegie Def? gehilfbar
<b>GMFCS</b>	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
<b>Alter</b>	3-10 J. durch 5.9 J. BG durch 5.4 J. KG	5.5-21.1 J. durch 9.7 J.	3-16 J. durch 5.5 J. BG durch 6.2 J. PG	3-13 J. durch 6.4 J.	2-6 J. durch 3.7+1.2 J.	2,1-11,9 J. durch 6,3 J.	1,5-15,5 J. durch 5 J.	2-6 J. durch 3,9 J.
<b>GMFM Version</b>	88	88	88	88	88	88	88	88
<b>Zielscore</b>	/	individuell	E	D(alle), E(einige)	/	D, E (ausschließlich)	individuell	D, E (ausschließlich)
<b>Erhebungszeitpunkte</b>	8-6-12 Wo	0-1 Mo	0-2-6-12 Wo	0-4(1)-3-6 Mo	0-1 Mo	0-(2M)-4 Mo	0-12 Mo	0-1-3-6-9-12 Mo
<b>Endpunkte (MO)</b>	3 Mo	1 Mo	3 Mo	6 Mo	1 Mo	4 Mo	12 Mo	3 (6) Mo
<b>Messmethodik</b>	GMFM MAS PRS 3-min Gehstest	GMFM ROM MAS	GMFM (def. 6% Gewinn als klinisch relevant) VGA Goniometer PCI	GMFM Eltern-FB (Zufriedenheit) MAS, Goniometer (ROM, stat. mod Tardieu Scale, dynam.)	GMFM MAS Goniometer Eltern-FB	GMFM GAS MAS	GMFM MAS Goniometer (ROM)	GMFM MAS SMC PRS GCI
<b>Ergebnis (GMFM)</b>	nach 6 u. 12 Wo Leistungen in beiden Gruppen besser. Sig. Gruppenunterschied in Dimension B (Sitzen) nach 6 (2,9%SD 4.5) u. 12 (8,3%SD7,3)Wo u. im Gesamtergebnis 6 Wo (2,7% SD 2,1) / 12 Wo (6,1% SD 4,2) zu Gunsten der Behandlungsgruppe	signifikante Leistungsverbesserung in Gesamtergebnis (5%SD6) u. Ziel-Score (6,0%SD7,5) durchsichtlich/ deutlichere Veränderungen bei Kindern mit GMFCS-Stufe III,IV	kein Gruppenunterschied nach 2 u. 6 Wo nach 12 Wo sig. Gruppen-US Klinisch verbessert o.h., Funktionsgewinn über 6% in Dim. (E) bei 27% der Behandlungsgruppe vs. 7% in Placebogruppe (p=.04) Übrige Dimensionen und Gesamt-Score n.s. 3/7 sich verbessernden Kindern hatten eine Hemiparese	Zielscore sig. Gruppenunterschied nach 3 und 6 Mo (als=4,5% N=11,9,3) / 5% N=12,3,7,2) (propo=58% bzw. 52% größerer Zugewinn) Ergebnisse GMFM-Gesamtscore nur baselinere Daten, Veränderung werden als geringfügig beschrieben, kein Zusammenhang zur Eltern-zufriedenheit sig. Korr. (nach 3 Mo) MAS-GMFM, Funktionsgewinn (GMFM) länger als lok. Effekt (MAS)	GMFM-total-score, 1 Mo nach Injektion, sig. besser p<0,0001 durchschnittlich, 5% Vgl. poor vs good responder. Schweregrad (GMFM-Ausgangswert), Gehfähigkeit, Anzahl Injektionen sig. Korr. zu positivem outcome, keine sig. Korr. zu Alter, CP-Typ und Injektionsmenge, tend. bessere Effekte bei jüngeren Kindern	Sig. funkt. Besserung nach 4 Mo in beiden Dimensionen p<0,0001, D vor Injek. 54,14% ±27,30; nachher 60,34% ±26,38; E vor 58,14% ±25,90, nachher 64,98% ±25,61) 23% der Kinder zeigten keine Veränderungen in beiden Dimensionen, Per equus Patienten profitieren mehr als Patienten m. Adduktorenhyperaktivität	GMFM total_goal-score durchschnittlich 5% Gewinn Sig. Gesamt- p<0,01 und Zielscore p<0,01 sig. Kovarianz zu Alter tendiert zu Schweregrad leichter Betroffene zeigen bessere Ergebnisse Per equus Patienten profitieren mehr als Patienten m. Adduktorenhyperaktivität	Dim. D, sig. besser nach 1, 3 Mo Dim. E, sig. besser nach 3Mo durch. Gewinn 7,73% 9,6% D, 5,86% E Reinjektion nach 3 Mo u. Kontrolle mit 6 Mo weiteten Ausmaß der Funktionalität, durch. Gewinn 11,35% 12,5% D, 11,35% E Sig. Korr.: ROM-F-GMFM (D, E) nach 1 Mo (p=0,1) p<0,003 SMC-GMFM-D nach 1 Mo (p=0,1).
<b>Ergebnis (allgemein)</b>	8 Wo MAS sig. besser in Behandlungsgruppe Gehstrecke sig. verbessert PRS n.s. 12 Wo MAS n.s. Gehstrecke sig. PRS n.s.	ROM, MAS sig. p<.001.	Goniometer PCI n.s. VGA n.s. 2Wo hoch sig. 6+12 Wo bei non-responder keine Interaktion zw. Alter + Diagnose Di- vs. Hemiparese	MAS: BTX-G sig. besser nach 3+6 Mo; KG: n.s. sig. Gruppen-US nach 3 u. 6 Mo (p=.002;p=0,018) Goniometer sig. Gewin 3+6 Mo (BTX-G) Abnahme (KG) sig. Gruppen-U (p=0,01/0,017) Tardieu-Scale sig. Gewinn n. 3Mo (BTX-G) sig. Abnahme n. 6 Mo (KG) sig. Gruppen-U (p=0,01/0,001) Elternurteil differenziert zw. Behandlungs- und Kontrollgruppe sig. (p=.001)	alle übrigen Effektmaße sig. sowie 3 von 5 Subskalens des Eltern-FB	GAS 85% def. Ziel erreicht, MAS sig.	ROM sig. besser 4 Wo nach Injektion, Baseline-Niveau nach 12 Mo MAS sig. und dauerhafte Reduktion der Spastizität 4 Wo +12 Mo nach Injektion	alle Parameter (ROM, MAS, SMC,PRS,GCI) sig. nach 1 und 3 Mo, Elternurteil keine Korrelation mit objektiven Messmethoden

Tabelle 4.8.: Studien mit nicht signifikanten GMFM-Ergebnissen

Autoren	1. Ackman et al. 1998	2. Flett et al. 1999	3. Boyd et al. 2001	4. Reddihough et al. 2002	5. Baker et al. 2002	6. Rosenbloom et al. 2003	7. Kaňovský et al. 2004
<b>US</b>	Objektivierung des BTX-Therapieeffektes	BTX vs. serielle Therapieplans	Vergleich BTX/SWASH -Orthese vs allg. klinisches Standardregime	Evaluation funk. Outcome unter BTX +Physiotherapie vs. alleiniger Physiotherapie	Evaluation unterschiedlicher BTX-Toxin-Dosierungen (10U,20U,30U/kg Dysport) bei Kinder mit Diparese	Abbildbarkeit von Therapieeffekten nach 1 und 2 Jahren	BTX-Th. Evaluation valides Studiendesign unter Verwendung objektiver Methoden
<b>Design</b>	BS	RCT einfach blind multicenter	RCT einfach blind	RCT cross-over	RCT doppelt blind	RCT BTX/Placebo doppelt-blind	RCT Dysport-Placebo doppelt-blind
<b>N</b>	31	18 von 20 -N=2 BG Gründe genannt soziale Gründe Wunsch der Eltern nach anderer Behandlung	35 aus 39 -N=1 BG (NW) -N=3 KG (MP>40%) Gründe genannt	49 von 61 Gründe genannt N=7 OP. N=5 konnten Studienprotokoll nicht beenden	124 aus 126 N=1 vor Th N=1 nach 8 Wo ? Gründe nicht genannt	64 -N=19 ITT kein Benefit -N=6 ? innerh. der ersten 3 MO	N=62 2x 26, alle vollendet
<b>Diagnose</b>	D=58%, H=36%, T=3%, Q=3%	D 56%, H 26%, Q 11%, T 5%, Def?	D, Q (Minear, 1956) GMFCS Level II-V	D, Q GMFCS Level I-IV	100% D Def ?	D 61%, H 14%, Q 16%	D 100% Def%
<b>GMFCS</b>	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
<b>Alter</b>	3-13 J.	2-8 J. durch. 3,89 J. BG durch. 3,56 J. KG	2 Sub-G: 12 Mo-3 J. 3-5 J.	22-80 Mo durch. 4,1 J.	2-9 J. durch. 5,1 J.	2-8 J.	24-96 Mo bzw. 2-7 J. durch. 4,65 J.
<b>GMFM Version</b>	88	88	88/66	88	88	88	88
<b>Zielscore</b>	D, E	D, E (dynam. st.)	individuell	/	D, E	individuell	D, E
<b>Erhebungszeitpunkte</b>	<b>0-1-3-6 MO</b>	<b>0-2-4-6 MO</b>	<b>0-12 Mo</b>	<b>0-3-6-(9)-12 Mo</b>	<b>0-1-(2)-4 Mo</b>	<b>0-12-24Mo</b>	<b>0-1-2-4 Mo</b>
<b>Endpunkte (MO)</b>	6 Mo	6, (12) Mo	12 Mo	6 Mo	4 Mo	24 Mo	4 Mo
<b>Messmethodik</b>	GMFM VGA E-FB  kinematische Ganganalyse	GMFM klinische US Goniometer MAS PRS GSS (video-GA) E-FB	GMFM klein. US/NW ROM MAS Duncan Ely Test E/Th-FB Röntgen	GMFM VAB MAS ROM Goniometer E-FB	GMFM Goniometer GG-shorte, nach Eames ROM Eltern+ Therapeuten -FB (Gang, allg. Benefit, NW)	GMFM PEDI OP-Indikation Eltern-FB (Gewicht, NW)	VGA GMFM Eltern-Untersucher -FB (Funktion +NW)
<b>Auswertung GMFM</b>	std	blind	blind std	blind, std	blind, std	blind	blind, std
<b>Ergebnis (GMFM)</b>	keine signifikante Verbesserung der grobmotorischen Fähigkeiten auf dem 5%Niveau	beide Gruppen klinisch sig. besser BTX-G: D, E nach 2,4,6 Mo Therapieplans-G: D nach 2,4,6 Mo E nach 6 Mo  Intragruppen Vergleich sig. p<0,01  IntergruppenVergleich n.s.	insges. 12 Subgruppen (Alter, Diagnose, MI) 88-Item-Version: n.s. Gesamtscore: > 6% im Gesamtscore in beiden Gruppen Zielscore: >6% BTX, 2,61% KG n.s.; (p=.37, KI -5,13) 66-Item-Version n.s. 3% BTX-Gruppe vs 2,77 % KG sig. Interaktion: Schweregrad -GMFM für BXT-G: <math>F(3, 45, p=0,001)</math> je leichter betroffen (GMFCS II-III) desto höher der Rt. Gewinn, nicht für KG	Kein Gruppenunterschied zu beiden Nachuntersuchungszeitpunkten, keine Tendenz abbildbar; Diskrepanz zw. funk. Parameter und Elternzufriedenheit, geringe statistische Power des Gruppenvergleichs	Gesamt- und Ziel-Score (D, E) Gruppenunterschiede zu keinem Zeitpunkt sig.; in Behandlungsgruppen mit der höchsten Dosierung im Verlauf weitere funk. Verbesserungen im Vergl. zur Placebogruppe, Lern- oder Placeboeff. wird nach 4 Wo auf 2,5% geschätzt	nach 12 und 24 Mo Gruppenunterschied n.s. (Gesamt-u. Zielscore) Differenzscore zw. Behandlungs- und Placebogruppe 0,34 nach 12 MO (-2,09, 2,77K) Gesamtscore nach 24 Monaten -1,46 (-4,81, 1,90 K) Gesamtscore und -3,54 (-8,82, 1,74 K) Zielscore	kein sig. Gruppenunterschied Zugewinn in beiden Gruppen stetig Placebo-Gruppe; Differenzscore zw. 2,9% u. 4,5% (Gesamtscore), 3,9% u. 6,6% (Zielscore); Dysport-Gruppe: 2,0% u. 3,4% (Gesamts.), 2,9% u. 5,9% (Ziels.)
<b>Ergebnis (allgemein)</b>	Schrittlänge und Ganggeschwindigkeit sig. besser übrige Parameter incl. Eltern-FB nicht sig.	keine sig. Gruppenunterschiede: MAS, ROM, PRS, GSS E-FB nur deskript. Ergebnisse 85% zufrieden BTX-Therapie bevorzugt: Einmalig-u. Zweckmäßigkeit Kostenkalkulation: Therapieplans günstiger, wenn nur ein Bein versorgt wird, bei zwei Beinen Kosten beider Methoden vergleichbar	Progredienz bzgl. OP-Indikation größer in KG 18% vs 5% in Behandlungsgruppe, Orthese wird subjektiv als komfortabel und praktikabel angesehen, Ergebnisse der klinischen Untersuchung (MAS, DET) nicht berichtet, radiologische Ergebnisse sollen nach 3 Jahren erhoben werden	VAB bzgl. Feinmotorik sig. Gruppenunterschied nach 3 Mo; MAS, ROM: die meisten Vergleiche wurden nicht sig.; MAS sig. Abnahme der Spastizität in li Wade + li ADD nach 6 Mo ROM: re Knöchel-Dorsalflexion 3+6Mo E-FB sig.; hohe bis sehr hohe Zufriedenheit	Goniometrie: 20U-Gruppe profitiert am meisten sig. nach 4 Wo, + 16 Wo, ROM sig. F. 30 U-Gruppe Gesamteffekt: hohe Übereinstimmung zw. Eltern u. Untersucher; Elternzufriedenheit in Behandlungsgruppe höher als in Placebogruppe z.T. sig. NW kein sig. US zwischen den Gruppen	PEDI n.s., 13 Patienten brauchten zusätzliche Therapien (43% BTX, 46% Placebo) NW n.s. Gewichtszunahme n.s.	VGA nach 16 Wo sig. mehr Fuß-Boden-Kontakt, übrige Parameter und FB kein sig. Unterschied Eltern- und Untersucher sehen Unterschiede zu Gunsten der Therapiegruppe nach 4, 8 Wo (aber stat. n.s.) nach 16 Wo kein Unterschied offensichtlich.

## 5. Diskussion

Die Gross Motor Function Measure (GMFM, Russell et al. 1989) wurde als standardisiertes Testverfahren zur Beurteilung grobmotorischer Fähigkeiten bei Kindern mit Cerebralpareesen entwickelt. Als evaluatives Instrument erfasst sie das Ausmaß an Funktionsänderung über einen bestimmten Zeitraum oder nach therapeutischer Intervention besonders sensibel.

In der vorliegenden Arbeit wurde auf der Grundlage vorhandener Evaluationsstudien überprüft, inwieweit anhand der GMFM Therapieeffekte im Bereich der Botulinum-Toxin-Therapie abgebildet werden können. Die Beurteilung erfolgte unter besonderer Berücksichtigung der internen Validität der bisherigen Anwendungsstudien.

Im Folgenden werden zunächst die methodischen Aspekte der bisherigen Evaluationsstudien diskutiert und Empfehlungen für die Planung zukünftiger Studien formuliert. Die Brauchbarkeit der GMFM als Instrument zur Therapieevaluation im Bereich der BTX-A-Therapie wird anschließend bewertet und Richtlinien zu deren Einsatz in Forschung und Praxis werden abgeleitet.

### 5.1. Methodische Auswertung

In einer Literaturrecherche konnten, seit der ersten Veröffentlichung der GMFM (1989) bis Ende 2004, 20 Anwendungsstudien ermittelt werden, in welchen die GMFM als primäre oder sekundäre Zielgröße zur Therapieevaluation im Bereich der Botulinum-Toxin-Therapie bei Kindern mit spastischen Cerebralpareesen eingesetzt wurde. Davon waren 14 methodisch weitergehend analysierbar. Die interne Validität der Studien wurde anhand dreier, sich ergänzender Schemata beurteilt (Sackett et al. 2001; Jadad et al. 1996; Law et al. 1998). Die Hälfte (10/20) der recherchierten und 57 % (8/14) der analysierten Studien wurden als randomisiert kontrollierte Studien (RCT) durchgeführt. Sie können formal der ersten Evidenzstufe (nach Sackett et al. 2000) zugeordnet werden. Betrachtet man die Studien in ihrer zeitlichen Chronologie, wird deutlich, dass vermehrt Studien durchgeführt und veröffentlicht werden, die als randomisierte Kontrollstudie (RCT) konzipiert sind. Diese Tendenz kann Ausdruck der Tatsache sein, dass durch die Zunahme evidenzbasierter Entscheidungsfindung in der Medizin generell mehr methodisch hochwertige Studien durchgeführt werden (Wegscheider 2005). Eine Publikationsbias aufgrund des Studiendesigns dürfte eher unwahrscheinlich sein. Nach Easterbrook et al. (1991) gibt es keinen Anhalt dafür, dass Studien mit einem bestimmten Design häufiger publiziert werden als andere.

Auf der Basis des in der Veröffentlichung beschriebenen Vorgehens und Informationen der Autoren lässt sich in 4 der 14 analysierten Studien (29 %), gemessen an dem Jadad-Score (Jadad et al. 1996), auf eine gute interne Validität schließen (Ubhi et al. 2000; Baker et al. 2002; Rosenboom et al. 2003; Kaňovský et al. 2004).

Die weitergehende Analyse möglicher systematischer Fehler bestätigt die Güte dieser 4 Studien auf der Stichprobenebene. Auf der Ebene der Messmethodik und der Interventionsebene sind systematische Fehler nicht auszuschließen.

### **5.1.1. Jadad-Score**

#### **5.1.1.1. Bedeutung des Randomisierungsprozesses in der Studienplanung**

Zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie wird der Studientyp der randomisiert kontrollierten Studie gefordert (Altman und Dorè 1990; Schumacher und Schulgen 2007). Ergebnisse einfacher Beobachtungsstudien, in denen der Therapieeffekt ohne das Führen einer Kontrollgruppe allein durch das Ausmaß beobachtbarer Veränderungen nach Intervention abgeschätzt wird, werden als unzureichend erachtet. In diesen Studien besteht die Gefahr, dass therapieunabhängige Größen (Confounder) systematisch Einfluss auf das Ergebnis nehmen und so zu falschen Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit einer Therapie führen (Schmoor et al. 2003). Die randomisierte Zuteilung der Patienten zu der Behandlungs- und der Kontrollgruppe hat zum Ziel, dass jeder Studienteilnehmer die gleiche Chance hat, in die Behandlungsgruppe aufgenommen zu werden. Die Zuteilung darf dabei für den Untersucher nicht vorhersehbar sein. Mit einer adäquaten Randomisierung wird der sogenannte versteckte Fehler „hidden bias“, d.h., nicht bekannte Unterschiede zwischen den Patienten, am besten kontrolliert (Wegscheider 2005).

Über die Hälfte der analysierten Studien (8/14) erfüllten formal das Kriterium „randomisiert kontrollierte Studie“ (Flett et al. 1999; Ubhi et al. 2000; Love et al. 2001; Boyd et al. 2001; Reddihough et al. 2002; Baker et al. 2002; Rosenbloom et al. 2003; Kaňovský et al. 2004). In 5 Studien (5/14) kann die Zuteilung als adäquat bewertet werden (Baker et al. 2002; Boyd et al. 2001; Reddihough et al. 2002; Rosenbloom et al. 2003; Kaňovský et al. 2004). 3 Studien können auf der Basis der veröffentlichten Informationen nicht hinreichend beurteilt werden (Flett et al. 1999; Ubhi et al. 2000; Love et al. 2001).

In 4 Studien ist das Kriterium einer verdeckten Zuteilung erfüllt (Baker et al. 2002; Boyd et al. 2001; Reddihough et al. 2002; Rosenbloom et al. 2003). Die verdeckte Randomisierung wird im Jadad-Score nicht explizit gefordert. Die fehlende oder inadäquate Geheimhaltung

des Zuteilungsplans kann jedoch zu einer erheblichen Überschätzung des Behandlungserfolges von durchschnittlich bis zu 40 % führen (Schulz et al. 1995). Neben der Zufälligkeit der Zuteilung sollte in zukünftigen BTX-A-Studien daher auch auf eine vom Untersucherteam unabhängige und damit geheime Zuteilung geachtet werden.

In den 5 adäquat randomisierten Studien erfolgt die Zuteilung zu den Untersuchungsgruppen ferner stratifiziert. Stratifizierung bedeutet die Bildung von Untergruppen (Strata = Schichten), innerhalb derer sich die untersuchten Personen hinsichtlich bestimmter Merkmale unterscheiden. Dieses Vorgehen ist sinnvoll, wenn patienten- und methodenspezifische Faktoren bekannt sind, die unabhängig von der durchgeführten Intervention Einfluss auf das Ergebnis nehmen können. In den analysierten BTX-A-Studien umfassen die Stratifizierungsmerkmale *CP/Paresetyp* (Boyd et al. 2001; Rosenbloom et al. 2003), *GMFCS-Stufen* (Reddihough et al. 2002), *Alter* (Love et al. 2001; Boyd et al. 2001; Reddihough et al. 2002) und *Baseline-Daten* (Baker et al. 2002; Boyd et al. 2001; Love et al. 2001) sowie *Untersuchungszentrum* in einer multizentrischen Studie (Baker et al. 2002).

Nach den Ergebnissen der Validierungsstudie (Russell et al. 1989) sind die GMFM-Leistungen bei Kindern mit Cerebralparesen von Alter und Schweregrad der Parese abhängig. Diese Zusammenhänge bestätigten sich in den analysierten Studien für das Alter bei Linder et al. (1999) und den Schweregrad der CP bei Boyd et al. (2001) sowie in einer Vielzahl von anderen GMFM-Anwendungsstudien (Trahan et al. 1999; Knox et al. 2002; Tsorlakis et al. 2004; Ketelaar et al. 2001; McLaughlin et al. 1998; Vos-Vromans et al. 2005). Das Alter und die GMFCS-Stufe sowie der GMFM-Ausgangsscore erwiesen sich varianzanalytisch prädiktiv für das Ausmaß der Veränderungen nach BTX-A-Therapie (ermittelt für die 66-Item-Version, Wright 2005).

Um zu gewährleisten, dass unterschiedlich stark betroffene Kinder zu gleichen Teilen den Untersuchungsgruppen zugeteilt werden, empfiehlt sich, wie in der Studie von Reddihough et al. (2002), nach GMFCS-Stufen zu klassifizieren und diese in die Randomisierung einzubeziehen. Das Gross Motor Classification System (GMFCS) ist ein 5-stufiges Klassifikationsschema zur Beurteilung motorischer Funktionen bei Kindern mit Cerebralparesen (s. Kapitel 1.2.). Aufgrund des gemeinsamen theoretischen Hintergrundes von GMFCS und GMFM besteht ein enger Zusammenhang zwischen GMFCS-Stufe und GMFM-Leistungsniveau ( $r=-0.91$ ). Eine Randomisierung nach dem GMFM-Ausgangswert dürfte insbesondere bei kleineren Stichproben weniger praktikabel sein.

In 2 der analysierten Studien (Baker et al. 2002; Boyd et al. 2001) wird das Ausmaß an Spastizität, gemessen anhand von Lokalparametern wie der Muskeldynamik (Baker et al.

2002) und als Maß für die Hüftluxation, der Migrationsindex (Boyd et al. 2001), mit in den Randomisierungsprozess einbezogen. Auch dieses Vorgehen ist sinnvoll, da das vorhandene Maß an Muskeldynamik ein die GMFM-Leistung (Love et al. 2001; Østensjø et al. 2004) sowie die Erfolgchancen nach BTX-A-Injektion bestimmender Faktor ist (Mall und Berweck 2001; Jefferson 2004).

**Zusammenfassend kann aus den analysierten Studien in bezug auf den Randomisierungsprozess die Schlussfolgerung abgeleitet werden, dass eine zentral unabhängige und damit verdeckte Randomisierung unter Berücksichtigung von Stratifizierungskriterien wie Alter, Schweregrad (GMFCS-Stufe) sowie die Muskeldynamik betreffende Spastizitätsparameter bei der Planung von GMFM-Anwendungsstudien im Bereich der Botulinum-Toxin-Therapie zu empfehlen ist.**

#### **5.1.1.2. Rolle der verdeckten Auswertung**

In der Literatur zur Studienplanung wird die Notwendigkeit verdeckter Auswertung und das Mitführen einer Kontrollgruppe immer wieder herausgestellt (Altman 1991, Antes et al. 2003). Sind Untersucher oder Patient in Kenntnis gesetzt über die durchgeführte Therapie, kann dies zu einer signifikanten Überschätzung des Therapieeffekts führen. 4 der 14 analysierten Studien (29 %) wurden doppelt-blind durchgeführt. In diesen Studien wurden Placeboinjektionen vorgenommen. Placeboinjektionen gewährleisten, dass weder der Patient, dessen Eltern noch der Untersucher über die Art der Intervention informiert sind.

Es stellt sich insbesondere bei Langzeitstudien die Frage nach der Zumutbarkeit von Placeboinjektionen in die Muskeln der betroffenen Kinder. In einer der analysierten Studien (Love et al. 2001) wird das Führen einer Kontrollgruppe als unethisch angesehen und für weitere Langzeitstudien abgelehnt. Seit 1998 ist die BTX-A-Therapie für die Therapie des Pes equinus bei Kindern mit spastischen Cerebralpareesen in Deutschland offiziell zugelassen. Unklarheit besteht nach der gegenwärtigen Studienlage jedoch noch bezüglich Langzeiteffekten und adäquater Patientenauswahl innerhalb der Krankheitsentität (Bekanntmachung des Bundesausschusses für Arzneimittel, dt. Ärzteblatt, 2005). Um die BTX-A-Therapie denjenigen Patienten zukommen zu lassen, die davon profitieren, scheint es nach wie vor ethisch notwendig, die Indikationen kritisch mit einem dafür adäquaten Studiendesign zu prüfen.

**Die verdeckte Auswertung ist eine wichtige Voraussetzung, um sich auf dem Hintergrund der Spontanvariation einer Leistung, den natürlichen**

## **Entwicklungspotentialen und Effekten von Begleittherapien vor falschen Kausalschlüssen zu schützen.**

### **5.1.1.3. Umgang mit aus der Studie ausscheidenden Patienten**

Jadad et al. (1996) fordern eine Beschreibung der aus der Studie vorzeitig ausscheidenden Patienten nach Anzahl und Gruppenzugehörigkeit unter Nennung der Gründe für den Studienabbruch. In 43 % der analysierten Studien werden Gründe für das Ausscheiden genau aufgelistet. Die am häufigsten genannten Gründe sind: „*Wunsch nach anderen Behandlungen*“, „*kein Benefit*“ oder „*OP-Indikation durch klinische Verschlechterung*“. Die angegebenen Gründe zeigen, dass die Entscheidung aus einer Studie auszuschneiden häufig mit der Grundkrankheit oder der erfahrenen Intervention in Zusammenhang steht. Werden Teilnehmer, die die Studie vorzeitig verlassen, bei der Auswertung einfach ignoriert, führt dies zu einer systematischen Verzerrung der Studienergebnisse und zwar fast immer zugunsten der Intervention (Greenhalgh 2003). In einer Studie (Rosenbloom et al. 2003) wird eine Intention-to-Treat-Analyse eines Teils der aus der Studie ausgeschiedenen Patienten durchgeführt. Die Intention-to-Treat-Analyse wird im Jadad-Score nicht gefordert, ist methodisch jedoch die bestmögliche Form zur Vermeidung von Selektionsbias nach Eintritt der Patienten in eine Studie (Antes et al. 2003). Danach werden Patienten, die zufällig einer Behandlungsgruppe zugeordnet werden auch in dieser analysiert, unabhängig davon, ob sie tatsächlich die zugeordnete („intendierte“) Therapie erhalten haben. Es ist zu bemerken, dass der Jadad-Score hinsichtlich seiner Kriterien zur Beurteilung von Patienten, die aus der Studie ausscheiden, kritisch gesehen wird (Antes et al. 2003). Die Beschreibung der Studienabbrüche wird zur Biasreduktion als nicht ausreichend erachtet. Zur Biasreduktion ist die möglichst vollständige Abschlussuntersuchung aller rekrutierten Patienten entscheidend. Da in allen Studien mindestens 80 % der Teilnehmer in der Studie verbleiben und nachuntersucht werden konnten, ist der Prozentsatz an nachuntersuchten Patienten aber insgesamt als sehr gut zu beurteilen (Sackett et al. 2001).

**Für den methodisch korrekten Umgang mit aus der Studie ausscheidenden Patienten ist die Durchführung einer Intention-to-Treat-Analyse zu empfehlen. Scheiden Patienten ohne die Möglichkeit einer Nachuntersuchung aus einer Studie aus, besteht die Option, die Berechnung des potenziell besten oder schlechtesten Ergebnisses für die fehlende Beobachtung oder die Übernahme des letzten Ergebnisses der Zielgröße einzusetzen und im Sinne einer Sensitivitätsanalyse auszuwerten (Khan et al. 2004).**

### **5.1.2. Analyse systematischer Fehler nach Law et al. (1998)**

Als bedeutsamstes Ergebnis der weitergehenden Analyse systematischer Fehler zeigte sich in fast 80 % der Studien eine Interventionsbias durch Co-Interventionen, die weder standardisiert noch kontrolliert durchgeführt wurden. Selbst in denjenigen Studien, die, gemessen am Jadad-Score, eine gute Studienplanung aufwiesen, wurde ungenügend auf ein standardisiertes und kontrolliertes Nachbehandlungsregime geachtet. Viele Kinder mit spastischen Cerebralpareesen erhalten zur Prophylaxe oder Behandlung von Sekundärfolgen der CP regelmäßig Physiotherapie. Im Rahmen der BTX-A-Therapie nimmt die Physiotherapie eine zentrale Rolle ein (Leach 1997; Stein und Michaelis 2001). Sie ermöglicht die funktionelle Umsetzung der lokalen Veränderungen im Muskeltonus und ist damit wichtiger Bestandteil des Therapieregimes. In nur einer Studie wurde auf ein standardisiertes Behandlungsregime nach der BTX-A-Injektion geachtet (Paolicelli et al. 1999). Diese Studie wurde jedoch ohne Kontrollgruppe durchgeführt. In 2 weiteren Studien wurden Art und Häufigkeit der durchgeführten Begleittherapie erfasst und statistisch ausgewertet (Boyd et al. 2001; Reddihough et al. 2002). Love et al. (2002) und Flett et al. (1999) bestimmten ein funktionelles Plateau in der Physiotherapie zum Einschlusskriterium für die Aufnahme in die Studie. Dieses wurde jedoch unzureichend definiert.

**Um einen Effekt nach BTX-A-Injektion sicher der Botulinum-Toxin-Therapie zuordnen zu können, sollten Begleittherapien kontrolliert und für alle Studienteilnehmer weitgehend standardisiert durchgeführt werden.**

## **5.2. GMFM-spezifische Auswertung**

### **5.2.1. Handhabung des Tests**

In der Mehrzahl der BTX-A-Therapieevaluationsstudien (11/15; 73 %) wurde die GMFM durch in der Anwendung des Verfahrens trainierte Untersucher durchgeführt. Offen bleibt jedoch in den meisten Studien, inwieweit die Bewertung wirklich reliabel und zwischen den Untersuchern einheitlich erfolgte. Die Interrater-Reliabilität ist ein Maß für die Übereinstimmung zwischen verschiedenen Beurteilern. Dazu werden in 2 der analysierten Studien Angaben gemacht. Die Untersucher erreichen in beiden Studien sehr gute Beobachtungübereinstimmung ( $r=0.90$ , Reddihough et al. 2002; zw.  $r=0.87 - 0.99$  Boyd et al. 2001), die den Werten aus der Validierungsstudie entsprechen (zwischen  $r=0.87$  und  $r=0.99$ ). In der Studie von Boyd et al. (2001) wurden die Untersucher von den Testentwicklern in der

Durchführung trainiert. Reddihough et al. (2002) beschreiben den Trainingsmodus nicht. Werden hohe Interrater-Reliabilitätskoeffizienten erzielt, kann nach einem kompetenten Training auch von einer objektiven Beurteilung ausgegangen werden. Die Interraterübereinstimmung sagt jedoch nichts darüber aus, ob der Test im Sinne der Entwickler richtig angewendet wurde.

Die Genauigkeit der Messung ist bei der GMFM entscheidend von der Kenntnis und dem Verständnis der Testinstruktionen sowie der Bewertungsrichtlinien abhängig. Die Autoren des Instruments legen besonderen Wert auf Standardisierung der Untersuchungssituation und der genauen Beschreibung der Bewertungsrichtlinien. Der Anwender wird angehalten, sich mit den Richtlinien und dem Bewertungsbogen vertraut zu machen, wenn verfügbar, anhand der Übungs-CD die Bewertung zu trainieren und vor dem Einsatz der GMFM im klinischen Alltag mindestens 2 Kinder zur Übung zu testen. Für eine Anwendung in klinischen Studien wird empfohlen, vorab eine Reliabilitätsprüfung der beteiligten Untersucher durchzuführen.

Im Testhandbuch zur GMFM fehlt jedoch ein Kriterium, welches eine hinreichende Beurteilungskompetenz des Anwenders definiert. Anwendertrainings der Autoren haben gezeigt, dass die Berufserfahrung allein keine hinreichende Voraussetzung für den reliablen Umgang mit dem Instrument darstellt (Russell et al. 2002). Russell et al. (1994) definieren ein Kappa von 0.8 als Kriterium für eine sehr gute Übereinstimmung der Bewertung mit einem Testvideo. In Anwenderworkshops konnten 36 % der Teilnehmer vor dem Training dieses Kriterium erreichen. Vor dem Test wurden sie mit den theoretischen Hintergründen des Tests vertraut gemacht, 23 % der Teilnehmer gaben ferner an, die Instruktionen der GMFM vor dem Training gelesen zu haben. Leider wird nicht detaillierter ausgewertet, wie viel Vorerfahrung in der Anwendung zum Erreichen des Kriteriums im Vortest führte. In einer Studie von Lim et al. (2000) konnte gezeigt werden, dass eine durchschnittliche Trainingszeit von 2.75 Stunden für das Studium des Manuals benötigt wird, um ein Übereinstimmungskriterium von 0.8 (Kappa) zu erreichen. Die Vorbereitung durch das Manual in Kombination mit einer Übungs-CD waren der Vorbereitung durch das Manual allein nicht überlegen. Allerdings waren die Anwender in dieser Studie in der Untersuchung und Behandlung von Kindern sehr erfahrene Physiotherapeuten, die in der Behandlungsevaluation durch andere Entwicklungsskalen bereits Übung hatten. Erfahrungen aus Anwendertrainings in Deutschland haben gezeigt, dass trotz Studiums des Manuals Aufgaben von Anwendern nicht richtig verstanden und interpretiert wurden und selbst nach einer eintägigen Schulung nicht alle Teilnehmer ein Testvideo fehlerfrei beurteilen konnten (Michaelis und Stein 2006).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich in der Mehrzahl der veröffentlichten Studien um eine reliable Anwendung der GMFM bemüht wurde. Das Studium des GMFM-Manuals ist eine notwendige Voraussetzung zur reliablen Anwendung des Testverfahrens. Ob die Vorbereitung nur anhand des Manuals auch hinreichend ist, muss geprüft werden. Die Definition eines Kriteriums zur reliablen Anwendung sollte im Handbuch ergänzt werden. Hilfreich wäre, wenn der Anwender mit dem Testhandbuch die verfügbare Übungs-CD (Lane und Russell 2002) erhält und Testvideos zur Überprüfung der eigenen Beurteilungskompetenz zur Verfügung gestellt werden. Wird die GMFM in größeren wissenschaftlichen Studien angewendet, sollte die Übereinstimmung der Beurteilung der eingebundenen Untersucher anhand eines Kriteriums-Tests geprüft werden.

### 5.2.2. Stellenwert von GMFM-Gesamt und Zielscore in der Evaluation der BTX-A-Therapie

Die GMFM kann zur Gesamtbewertung grobmotorischer Fähigkeiten sowie zur Überprüfung individueller Zielbereiche herangezogen werden. Letzteres erfolgt durch die Auswertung bestimmter Einzeldimensionen. In einigen der analysierten Studien (N=4) wurden ausschließlich Zieldimensionen zur Bewertung der grobmotorischen Fähigkeiten herangezogen (vgl. Tabelle 4.4., S. 57). Die Dimensionen D (Stehen) und E (Gehen, Rennen, Springen) spielen dabei die größte Rolle. Mit einer Ausnahme konnten in den BTX-A-Studien, in denen ein Ziel- und ein Gesamtscore ausgewertet wurden (N=7), durch den Zielscore tendenziell größere Veränderungen abgebildet werden. In 2 dieser 7 Studien konnten durch den Zielscore, nicht jedoch durch den Gesamtscore, signifikante Therapieeffekte ermittelt werden (Ubhi et al. 2000; Love et al. 2001).

Die ausschließliche Verwendung von Einzeldimensionen der GMFM findet sich auch in anderen Anwendungsstudien (Linden et al. 2003; McGibbon et al. 1998; Oeffinger et al. 2004) und wurde von den Autoren in einer Studie zur klinischen Brauchbarkeit der 66-Item-Version von 10 % der befragten Anwender (n=5/48) für die 88-Item-Version angegeben (Russell et al. 2003). Die Testung von 88 Items wird zum einen von einigen Anwendern als zu aufwändig angesehen, zum anderen wurden in diesen Studien häufig gehfähige Kinder untersucht, bei denen die Fertigkeiten in den übrigen Dimensionen vorausgesetzt wurden. Aufgrund hoher Interkorrelationen zwischen den Dimensionen D und E ( $r=0.90$ ) wird bei

gefähigen Kindern (GMFCS I-III) innerhalb einer Testbatterie sogar der alleinige Einsatz der Dimension E empfohlen (Sullivan et al. 2007).

Streng genommen ist die ausschließliche Verwendung der Einzeldimension testtheoretisch nicht korrekt. Den Daten der Validierungsstudie ist zu entnehmen, dass der Gesamtscore hoch mit dem Außenkriterium (Elternurteil  $r=0.54$ , Expertenurteil  $r=0.65$ , Video  $r=0.82$ ) korreliert (Russell et al. 2002). Die Korrelationen der Einzeldimensionen variieren dagegen erheblich (zw.  $r=0.18$  - $0.87$ ). Ferner kann durch Einzeldimensionen nicht, wie ursprünglich intendiert, das Konstrukt „grobmotorische Funktionen“ repräsentiert werden. Unter BTX-A-Therapie werden Veränderungen in definierbaren Funktionsbereichen erwartet. Beschränkt man sich in der Evaluation jedoch auf ausgewählte Zieldimensionen, bleiben Veränderungen in anderen Funktionsbereichen möglicherweise unentdeckt.

Allerdings muss auch die alleinige Angabe eines GMFM-Gesamtwertes kritisch gesehen werden. Die weitgefassten Fähigkeitsbereiche pro Punktwert (vervollständigt teilweise = Durchführung der vollständigen Aufgabe von 10 % bis weniger als 100 %) sowie die Tatsache, dass Kinder mit deutlichen Unterschieden innerhalb und zwischen den Einzeldimensionen den gleichen Prozentwert erreichen können, führen dazu, dass der Gesamtscore nur wenig aussagekräftig ist. Außerdem lässt der Gesamtscore keine Differenzierung zwischen nicht gekonnten und verweigerten Leistungen zu. Sind die Kinder bereits in der Lage zu stehen und zu gehen, sind sie nicht immer gewillt, entwicklungsphasenbezogen frühe Fähigkeiten wie Krabbeln auszuführen (Kolobe et al. 1998). Motivationsbedingt nicht erfüllte Aufgaben sind von schwachen Leistungen aufgrund der Erkrankung im Gesamtscore der 88-Item-Version jedoch nicht zu unterscheiden.

Einigen der genannten Einschränkungen in der Interpretation der GMFM-Ergebnisse wurde in der Entwicklung der 66-Item-Version begegnet. Der Gesamtskala der 66-Item-Version liegt ein Intervallskalenniveau zugrunde. Die Items der Skala sind nach Schwierigkeit geordnet. Da sich die Items der 88- und 66-Item-Version inhaltlich nicht unterscheiden, ist folgendes Vorgehen praktikabel:

**Unter BTX-A-Therapie werden Veränderungen in definierbaren Funktionsbereichen erwartet. Diese sollten anhand der Zieldimensionen der 88-Item-Version erfasst und ausgewertet werden. Zur Bestimmung des Gesamtscores als Maß für die grobmotorischen Fähigkeiten empfiehlt sich die Anwendung und Auswertung der 66-Item-Version. Motivationsbedingt nicht gezeigte Fähigkeiten können anhand des zur Auswertung notwendigen Computerprogramms mitbewertet werden.**

### 5.2.3. Testung mit Hilfsmitteln

Wie unter Kapitel 1.5. (Einleitung) beschrieben, sieht die Testinstruktion die Durchführung des Tests zunächst ohne Schuhe, Hilfsmittel oder Orthesen vor. Kinder, die normalerweise Hilfsmittel tragen, sind wiederholt unter Verwendung der üblichen Hilfsmittel zu testen. Dabei ist nicht zwingend der Gesamttest zu wiederholen. Das Hilfsmittel oder die Orthese sollte zu Beginn einer Dimension, die die gewünschte Aufgabe enthält, eingesetzt und die restliche Testung beibehalten werden. In 6 von 15 der analysierten Studien wird der Umgang mit Hilfsmitteln und Orthesen während der Testung erwähnt oder beschrieben. In einer dieser Studien (Reddihough et al. 2002) wurden die Ergebnisse mit Hilfsmitteln (ohne Orthesen) an einer kleinen Untergruppe ausgewertet. Nach 3 Monaten zeigten sich in der Behandlungsgruppe in der Testung mit Hilfsmitteln tendenziell Funktionsfortschritte, die sich ohne Hilfsmittel nicht abbildeten. Eine gruppenvergleichende, statistische Auswertung wurde nicht angegeben. Aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs und großer Standardabweichungen ist das Ergebnis auch nur wenig aussagekräftig. Studien, die den Einfluss von Gehhilfen (Russell und Gorter 2005) und Orthesen (Russell und Gorter 2005; Bjornson et al. 2006) auf die GMFM-Leistung untersuchen, belegen einen signifikanten Effekt auf den Gesamtscore und die Einzeldimensionen B, D und E.

Der Einfluss der BTX-A-Therapie auf Hilfsmittel wurde bisher nicht systematisch untersucht. Chua et al. (2000) finden keinen Einfluss der BTX-A-Therapie auf das Ausmaß des Gebrauchs von Hilfsmitteln oder Orthesen. Es ist allerdings vorstellbar, dass Kinder mit CP nach BTX-A-Therapie ihre Hilfsmittel effektiver einsetzen können. Die Testung mit Hilfsmitteln bildet die Alltagsrealität der Kinder besser ab. Funktionelle Fortschritte könnten daher gerade auf dieser Ebene transparent werden. Die Daten der Studie von Reddihough et al. (2002) lassen diesbezüglich keine sicheren Rückschlüsse zu. Weitere Studien sind daher notwendig.

**Wünschenswert für zukünftige BTX-A-Evaluationsstudien wäre die Testung und systematische Auswertung der GMFM-Ergebnisse ohne und mit den üblichen Hilfsmitteln oder Orthesen der Kinder.**

### 5.3. Inhaltliche Auswertung der Studienergebnisse

Statistisch signifikante Veränderungen im Bereich der grobmotorischen Fähigkeiten unter der BTX-A-Therapie konnten mit einer Ausnahme in allen einfachen Beobachtungsstudien und innerhalb einer randomisiert kontrolliert durchgeführten Studie (RCT) im

Intragruppenvergleich abgebildet werden. Im Kontrollgruppenvergleich wurden in 2 von 8 RCTs anhand der GMFM signifikante Therapieeffekte abgebildet. In den Studien, die sich durch hohe interne Validität auszeichnen (N=4), konnte in einer Studie ein signifikantes Ergebnis ermittelt werden. Das bedeutet, dass in der Mehrzahl der methodisch validen Studien keine statistisch signifikanten Therapieeffekte der Botulinum-Toxin-Therapie anhand der Gross Motor Function Measure abgebildet werden konnten.

Die GMFM wurde als evaluatives Instrument zur Erfassung von Veränderungen grob-motorischer Fähigkeiten konzipiert. Diese Funktion bestätigt sich in den analysierten Anwendungsstudien. Das Ausmaß der gemessenen Veränderungen liegt mit 2 Ausnahmen (Yang et al. 1999; Baker et al. 2002) über 1.825 %. Dies entspricht einer, von den Autoren definierten, konservativen Schätzung klinisch bedeutsamer Veränderung.

Die mangelhafte Abbildung von signifikanten Unterschieden in den analysierten Kontrollgruppenuntersuchungen könnte folgende Ursachen haben:

1. Mangelnde Wirksamkeit der BTX-A-Therapie
2. Fehlende Sensitivität der GMFM
3. Folge systematischer Fehler
4. Unzureichende statistische Power der Studien

Zu 1.) Mangelnde Wirksamkeit der BTX-A-Therapie: In einfachen Beobachtungsstudien gehen Effekte der Spontanentwicklung und therapeutischer Co-Interventionen mit in die Messungen ein. Möglicherweise kann unter Kontrolle der genannten Faktoren die Botulinum-Toxin-Therapie in den geprüften Fertigungsbereichen gegenüber dem spontanen Entwicklungsverlauf bzw. der Wirkung der Physiotherapie keine Überlegenheit demonstrieren. Die GMFM bildet nach der internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) Veränderungen im Bereich der Aktivität ab. In 3 der analysierten Studien wurden neben der GMFM weitere Evaluationsinstrumente eingesetzt, die derselben Ebene zuzuordnen sind. Während die Vulpe Assessment Battery (VAB; Vulpe et al. 1982) in der Untersuchung von Reddihough et al. (2002) nach 3 Monaten signifikante Gruppenunterschiede abbilden konnte, wurden in der Untersuchung von Flett et al. (1999) mit der Physician Rating Scale (mod. PRS, Koman et al. 1994) und in der Untersuchung von Rosenbloom et al. (2003) mit dem Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI, Haley et al. 1992) ebenfalls keine BTX-A-Therapieeffekte aufgezeigt. Dagegen konnten andere randomisiert doppelt-blind und placebokontrolliert

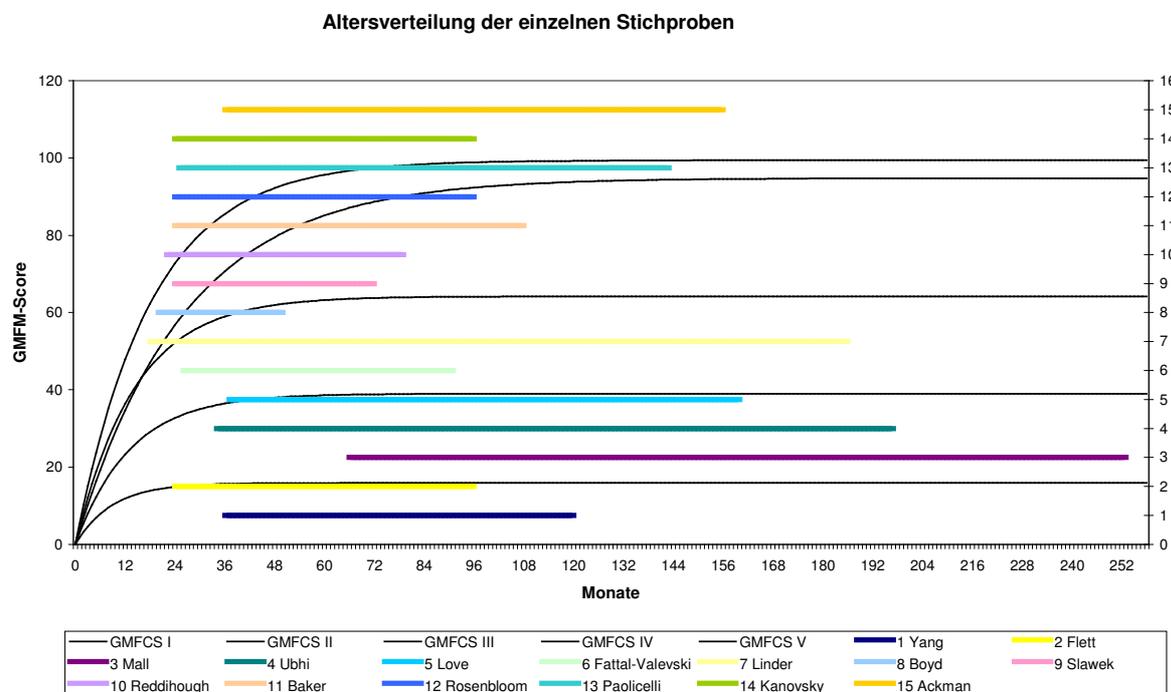
durchgeführte Studien einen Wirksamkeitsnachweis der Therapie auf der Ebene der Aktivität (Goal Attainment Scale, Palisano et al. 1992; Physician Rating Scale, Koman et al 1994,) und Partizipation (Sutherland 1999; Koman et al. 2000; Mall et al. 2006) führen. In 4 der Studien, in denen mit der GMFM keine Therapieeffekte abgebildet wurden (N=7), ergaben sich signifikante Veränderungen auf der Ebene der Körperfunktionen anhand von Goniometerdaten oder Video-Ganganalysen (Ackman et al. 1989; Baker et al. 2002; Kaňovský et al. 2003) sowie Spastizitätsparametern (Reddihough et al. 2002). Das Eltern- und/oder Therapeutenurteil wurde in 5 BTX-A-Evaluationsstudien erhoben. Positive Therapieeffekte wurden in 4 Studien ermittelt, in 2 dieser Studien differenzierte das Elternurteil signifikant zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe (Reddihough et al. 2002; Baker et al. 2002).

Es stellt sich daher die Frage, ob die GMFM in den untersuchten Studien möglicherweise nicht sensitiv genug ist, vorhandene Therapieeffekte abzubilden oder die BTX-A-Therapie auf anderen Funktionsebenen deutlichere Effekte zeigt.

Zu 2.) Fehlende Sensitivität der GMFM: Wie in Kapitel 1.3. ausgeführt, lässt sich anhand der von Palisano et al. (2000) auf der Basis von GMFM-Daten erstellten Entwicklungskurven zeigen, dass cerebralaparetische Kinder mit einem bestimmten Alter in bezug auf ihre grobmotorischen Fähigkeiten ein funktionelles Plateau erreichen. Dieses Plateau wird in Abhängigkeit zum Schweregrad der Cerebralparesen (CP) auf unterschiedlichen GMFM-Funktionsniveaus erreicht und liegt für leichter betroffene Kinder (GMFCS I) bei 87.7 % (KI 86.3-89.3) und für schwer betroffene Kinder (GMFCS V) bei 22.3 % (KI 20.7-24). Wird von einem Kind dieses Plateau erreicht, findet weiterhin Entwicklung statt. Diese Entwicklung wird jedoch nach Einschätzung der Autoren nur noch unzureichend durch die GMFM abgebildet. Das Alter, in dem dieser Punkt zu erwarten ist, variiert in Abhängigkeit der Betroffenheit der Kinder und wird in der Stichprobe von Palisano et al. (2003) für Kinder mit der GMFCS-Stufe I durchschnittlich im Alter von 4.8 Jahren, für Kinder mit GMFCS-Stufe V bereits mit 2.7 Jahren erreicht. Unabhängig vom Schweregrad der CP ist bei allen Kindern mit ca. 6 Jahren mit einer Plateaubildung zu rechnen. Vergleichbare Ergebnisse wurden in Langzeitstudien aus Israel (Harries et al. 2004), Georgien (Natroshvili et al. 2005) sowie einer schwedischen Querschnittsstudie (Beckung et al. 2007) berichtet. Die Kinder erreichten in diesen Stichproben ein funktionelles Plateau zwischen 5 (Georgien) und 6–7 Lebensjahren (Israel, Schweden).

Das Alter der untersuchten Kinder variiert innerhalb und zwischen den analysierten Stichproben zum Teil erheblich. In der Graphik 16 sind die Altersspannbreiten der einzelnen

Stichproben vor dem Hintergrund der GMFM-Entwicklungskurven abgebildet. Es wird deutlich, dass der potenzielle Entwicklungsspielraum der untersuchten Kinder sehr variiert und bei einigen Kindern GMFM-bezogen nur noch wenig Veränderung zu erwarten ist.



**Graphik 16: Altersverteilung (Range) der einzelnen Stichproben vor dem Hintergrund der GMFM-Entwicklungskurven (Palisano et al. 2000)**

Es stellt sich die Frage, in welchen Fähigkeitsbereichen die BTX-A-Therapie eine Weiterentwicklung ermöglicht oder induzieren kann und ob diese Veränderungen im Plateaubereich der GMFM ausreichend sensibel erfasst werden können. Die Untersuchung von Vos-Vromans et al. (2005) liefert Hinweise darauf, dass die GMFM für ältere, leicht betroffene Kinder keine ausreichende Änderungssensitivität aufweist. In dieser Arbeit wurden für eine Gruppe von CP-Kindern (GMFCS I, II) im Alter zwischen 2 und 7 Jahren die Effektstärke (ES) und die „standardized response mean“ (SRM) als Kennziffern der Änderungssensitivität ermittelt. Die Effektstärken liegen für alle Einzeldimensionen und den Gesamtscore in der Subgruppe der jüngeren Kinder (< 48 Monate) über denen der älteren Kinder (>48 Monate). Das gleiche gilt für die SRM mit Ausnahme von Dimension D und dem Gesamtscore. In der Gruppe der über 4-Jährigen trugen die Dimension A-C nicht mehr zur Differenzierung der Leistungen bei. Bereits in der Ausgangsuntersuchung hatten 85 % der Kinder GMFM-Werte über 90 % erreicht. In der Nachuntersuchung nach 18 Monaten zeigten 93.8 % der untersuchten Kinder durchschnittliche GMFM-Werte um 100 %. In der Gruppe

der unter 4-Jährigen erreichten dagegen nur 18 % GMFM-Werte über 90 % in der Erstuntersuchung und 72 % in der Nachuntersuchung.

Drouin et al. (1996) ermitteln einen engen linearen Zusammenhang zwischen Ganggeschwindigkeit und GMFM-Leistung in den Dimensionen D ( $r=0.906$ ) und E ( $r=0.929$ ). Untersucht wurden Kinder mit Cerebralpareesen (N=26, Hemi- N=11, Di- N=7, Tetraparesen N=6, Ataxie N=2) und hirngeschädigte Kinder (N=4) im Alter von durchschnittlich 4.2 Jahren (SD 2.2). Die GMFM differenzierte in dieser Stichprobe bei Kindern, die ohne Unterstützung laufen konnten und nahezu normale Ganggeschwindigkeiten erreichten ( $> 45\text{cm/s}$ ) nicht mehr ausreichend.

Zielgruppe der BTX-A-Therapie sind unter anderen gerade die gehfähigen Kinder, die in ihrer gangmotorischen Entwicklung aufgrund der Spitzfuß-Haltung eingeschränkt sind (Berweck und Heinen 2002). Diese Kinder bilden auch in den analysierten Studien den Hauptanteil der untersuchten Kinder (Hemi- und Diparesen ca. N=426/602).

In 3 der analysierten Studien sind Deckeneffekte aufgrund hoher Ausgangs- und Verlaufswerte nicht auszuschließen (Ubhi et al. 2000; Reddihough et al. 2002; Kaňovský et al. 2004). In den Untersuchungen von Ubhi et al. (2000) werden gehfähige Kinder im durchschnittlichen Alter zwischen 5 und 6 Jahren untersucht. Die GMFM-Ausgangswerte liegen in den Dimensionen A-C zwischen 93 % und 100 %. In der Stichprobe von Kaňovský et al. (2004) werden ebenfalls eher leicht betroffene und gehfähige Kinder im durchschnittlichen Alter von 4.65 Jahren untersucht. Die durchschnittlichen GMFM-Gesamtwerte liegen im Verlauf der Studie in der Behandlungsgruppe zwischen 87 % und 90 % (SD 10). Reddihough et al. (2002) erwägen Deckeneffekte und Bodeneffekte als mögliche Ursache fehlender Abbildbarkeit von Therapieeffekten. Allerdings lassen sich die Argumente aus den in der Veröffentlichung gemachten Angaben nicht prüfen.

Die GMFM-Aufgaben orientieren sich an den Fähigkeiten eines gesunden 5-jährigen Kindes. Deckeneffekte ergeben sich aus der Tatsache, dass weniger beeinträchtigte und ältere Kinder die Fertigkeiten der ersten Dimensionen beherrschen und so einen hohen GMFM-Ausgangsscore erzielen. Ein hoher GMFM-Ausgangsscore lässt wenig Freiheitsgrade zur Abbildung von Therapieeffekten offen. Jüngere Kinder erreichen allein aufgrund ihres Entwicklungsstandes geringere Ausgangswerte und haben daher auch innerhalb der GMFM-Skala mehr Entwicklungspotential.

In der Studie von Boyd et al. (2001) sind Bodeneffekte nicht auszuschließen. In der Gruppe der BTX-A behandelten Kinder werden für den GMFM-Gesamtscore ein Gruppenmedian von 19.42 % Punkten und eine Spannbreite von 11.2–61.7 %-Punkten angegeben. Es ist die

einzigste Studie, in welcher ein relativ hoher Anteil schwer betroffener Kinder (69,5 % GMFCS IV, V) getestet wurde. Mangelnde Differenzierungsfähigkeit aufgrund von Bodeneffekten bei vergleichbar schwer betroffenen Kindern beobachten auch Nordmark et al. (2000) vor und nach selektiver dorsaler Rhizotomie und Bower et al. (2001) in der Evaluation von Physiotherapie sowie Beckung et al. (2007) in einer Querschnittsstudie über den Entwicklungsverlauf grobmotorischer Fähigkeiten bei Kindern mit Cerebralpareesen zwischen 1 und 15 Jahren.

In den meisten der analysierten Studien wurden nur Gruppenmittelwerte berechnet bzw. der Vergleich mittlerer Differenzscores zum Nachweis von Therapieeffekten herangezogen. Die angegebenen Mittelwerte weisen häufig eine erhebliche Streuung auf, was auf die Heterogenität der zugrunde liegenden Daten schließen lässt und darauf hinweist, dass die Veränderungen innerhalb der analysierten Gruppe sehr variieren. Eine differenzierte Aussage darüber, welche Kinder von der Therapie profitieren ist unter der alleinigen Angabe von Gruppenmittelwerten jedoch nicht möglich.

**Schlussfolgernd muss man davon ausgehen, dass die GMFM die grobmotorischen Fähigkeiten bestimmter Patientengruppen nicht ausreichend differenziert. Zur Beantwortung der Frage, ob Kinder unter BTX-A-Therapie den vorausgesagten Spontanverlauf ihrer Entwicklung variieren können, sind entweder Untersuchungen an homogenen Stichproben oder Subgruppenanalysen notwendig. Erst unter Kontrolle des Einflusses der oben diskutierten relevanten Co-Faktoren wie Alter und Schweregrad der CP können differenziertere Aussagen über die Sensitivität der GMFM zur Erfassung von Therapieeffekten in der Botulinum-Toxin-Therapie abgeleitet werden. Bereits in der Planungsphase einer Studie könnten dabei die von Palisano et al. (2000) entwickelten Formeln zur Darstellung des Spontanverlaufes der GMFM-bezogenen Fertigkeiten hilfreich sein. Es empfiehlt sich, zur Abschätzung des spezifischen Entwicklungspotenzials eines Kindes die 66-Item-Version heranzuziehen (s. Kapitel 1.5.). Sie bietet den Vorteil, dass aufgrund des Intervallskalenniveaus und der Anordnung der Items nach Schwierigkeitsgrad der aktuelle Leistungsstand, zu erwartende Veränderungen und die Wahrscheinlichkeit einer echten Veränderung anhand der angegebenen Konfidenzintervalle besser abgeschätzt werden können. Um Deckeneffekten bei leicht betroffenen Kindern (GMFCS I) vorzubeugen und die Differenzierungsfähigkeit der Skala zu erhöhen, könnte auch das Vorgehen von Love et al. (2001) wegweisend sein. Unabhängig vom GMFM-Ausgangswert wurde eine potenzielle Veränderung von 100 % angesetzt. Die funktionellen Zugewinne wurden als**

**Anteil an der potenziellen Veränderung ausgedrückt. Damit hat jedes Kind potenziell gleich viel Veränderungsraum.**

Zu 3.) Folge systematischer Fehler: Auch die unter 5.1. bereits diskutierten methodischen Mängel der BTX-A-Therapieevaluationsstudien können zur mangelnden Abbildbarkeit von Therapieeffekten beitragen. Funktionelle Fortschritte in Folge durchgeführter Zusatztherapien können die Wirkung der BTX-A-Therapie im Gruppenvergleich mindern. Wie oben ausgeführt, werden auch in den methodisch gut angelegten Studien Co-Interventionen nicht standardisiert und zum Teil unzureichend kontrolliert durchgeführt. Es ist nicht auszuschließen, dass Kinder der Kontrollgruppe in der Studienphase überzufällig häufiger und effektiver in Rehabilitationsprogramme oder zusätzliche körperliche Aktivitäten eingebunden wurden und in deren Folge Funktionsfortschritte zeigen. Im Vergleich zu den in der Kontrollgruppe der Validierungsstudie und anderen Anwendungsstudien im Bereich der Physiotherapie ermittelten Ergebnissen fällt auf, dass in den Kontrollgruppen der BTX-A-Anwendungsstudien z.T. recht große funktionelle Fortschritte erzielt werden, die über dem Niveau der Kinder der Behandlungsgruppe liegen (Rosenbloom et al. 2003; Kaňovský et al. 2004). Wie die Ergebnisse der Evaluationsstudien in der Physiotherapie zeigen, können in Abhängigkeit von der Intensität der Physiotherapie, dem GMFM-Ausgangsscore und dem Alter der untersuchten Patienten Veränderungen im GMFM-Gesamtscore in der Größenordnung zwischen 1.69 % und 2.63 % nach 4 Monaten (Tsorlakis et al. 2004), 5.2 % nach 9 Monaten (Steinbock et al. 1997), 4.2 % (McLaughlin et al. 1998) und 4.4 % (Wright et al. 2004) nach 12 Monaten und 7.2 % nach 24 Monaten (McLaughlin et al. 1998) abgebildet werden. Die funktionellen Veränderungen durch die Physiotherapie könnten Therapieeffekte der BTX-A-Therapie mindern, insbesondere in Studien mit längeren Nachuntersuchungszeiträumen, die über die Zeiträume des maximalen klinischen BTX-A-Effekts hinausgehen.

In einigen der hier analysierten Studien bestehen zum Voruntersuchungszeitpunkt Unterschiede im durchschnittlichen GMFM-Gesamtscore (Ubhi et al. 2000; Boyd et al. 2001; Kanovksy et al. 2003). Diese Unterschiede erreichen, soweit von den Autoren angegeben, keine statistische Signifikanz, könnten jedoch durchaus klinisch bedeutsam sein und die Abbildbarkeit von Therapieeffekten beeinflussen. Beispielsweise liegen die durchschnittlichen Gruppenmittelwerte in der Studie von Kaňovský et al. (2004) im Gesamtscore bei 76 % (SD 18) in der Placebogruppe und bei 87 % (SD 10) in der Behandlungsgruppe. Für den Zielwert unterscheiden sich die Gruppenmittelwerte um

durchschnittlich 16 %. Das bedeutet zum einen, dass in der Stichprobe eine Selektionsbias in bezug auf die zu messenden Eigenschaften vorliegt und dass zum anderen aufgrund möglicher Deckeneffekte in der Behandlungsgruppe die Freiheitsgrade zur Abbildung von Therapieeffekten in beiden Gruppe differieren. Auch in der Studie von Boyd et al. (2001) treten vorab Unterschiede im GMFM-Leistungsniveau auf, obwohl die Randomisierung stratifiziert nach CP-Typ (Di- versus Tetraparese) erfolgte. Sollten sich die Kinder der Behandlungsgruppe in ihren Leistungen bessern, kann dies durch die vorbestehenden Unterschiede nicht zum Tragen kommen.

**Durchgeführte Co-Interventionen sind zu standardisieren oder zu kontrollieren. Eine Selektionsbias in der zu messenden Eigenschaft ist unbedingt zu vermeiden.**

Zu 4.) Unzureichende statistische Power der Studien: Ferner stellt sich die Frage, ob klinisch bedeutsame Unterschiede aufgrund geringer Stichprobengrößen keine statistische Bedeutsamkeit erlangen. In 3 Studien zeigt sich zumindest eine leichte Tendenz in Richtung eines positiven Therapieeffekts des Botulinum-Toxins. Der Unterschied zwischen Behandlungsgruppe und Kontrollgruppe wird jedoch statistisch nicht signifikant. Dies zeigt sich in der Studie von Boyd et al. (2001) im Zielscore nach 12 Monaten, in der Dosisstudie von Baker et al. (2002) für alle 3 Behandlungsgruppen nach 4 Monaten im Ziel- und im Gesamtscore sowie bei Reddihough et al. (2002) nach 3 Monaten bei der Testung mit Hilfsmitteln (vgl. Tabelle 4.6. S. 78). Eine post hoc power-Analyse hat gezeigt, dass unter Annahme eines Alpha-Niveaus von 5 % in keiner der 3 Studien der erwartete Behandlungseffekt mit einer Wahrscheinlichkeit von 80 % nachzuweisen war. Ein Beta-Fehler kann in diesen Studien aufgrund zu kleiner Stichprobengrößen zur fehlenden Abbildbarkeit von Therapieeffekten beitragen. Dies darf nicht zwangsläufig zu dem Schluss führen, dass die Intervention unwirksam ist, da mit einer geringen Power der Beta-Fehler zunimmt (Greenhalgh 2003). Über die statistische Power einer Studie bestimmt u.a. die Stichprobengröße und der erwartete, klinisch bedeutsame Unterschied, der einen Therapieerfolg in der behandelten Gruppe repräsentiert. Die Stichprobengrößen schwanken in den Studien zwischen einem Minimum von N=18 (Flett et al. 1999) und einem Maximum von N=124 (Baker et al. 2002) Probanden. Über den geschätzten Behandlungserfolg wurden in nur 3 Studien Angaben gemacht (Ubhi et al. 6 % Dim E, Rosenbloom et al. 5 % und Reddihough et al. 7 % Gesamtscore). Russell (pers. Anfrage) empfiehlt zur Definition klinisch bedeutsamer Unterschiede in Therapieevaluationsstudien diese immer unter Berücksichtigung von Alter, Schweregrad und Art der Intervention abzuschätzen und verweist auf die unter

Physiotherapie gemessenen GMFM-Werte. Diese sind dem Handbuch zu entnehmen (Russell et al. 2002, S. 205-208). Die Angaben beziehen sich auf Nachuntersuchungszeiträume von 6 und 12 Monaten. Zur Studienplanung könnten ergänzend die von Wang et al. (2006) ermittelten Werte hilfreich sein. Untersucht wurde eine Gruppe von Kindern im Alter zwischen 0.5 und 9.4 Jahren mit leichten bis schweren Cerebralpareesen (GMFCS I-V). Bestimmt wurden die Sensitivität und Spezifität der beiden GMFM-Versionen (66/88-Item-Version) zur Erfassung von Veränderungen. Prozentwerte von 1.58 % (66-Item-Version) sowie von 1.29 % (88-Item-Version) diskriminierten, gemessen am Therapeutenurteil zwischen klinisch bedeutsamer und keiner Veränderung. Prozentwerte von 3.71 % (66-Item-Version) und 3.99 % (88-Item-Version) korrespondierten mit großen versus mittleren oder keinen Fortschritten. Diese Werte wurden mittels ROC-Kurven-Analyse im Verlauf von 3 Monaten unter Physiotherapie ermittelt. Die Kinder, die in dieser Stichprobe, gemessen am Therapeutenurteil, große Veränderungen zeigten, verbesserten ihren GMFM-Score um durchschnittlich 9.4 % (SD 7.7). Dies entspricht annähernd der Elterneinschätzung in der Studie von Fattal-Valeveski et al. (1999) und den Werten aus der Validierungsstudie (11.4 %) und liefert Hinweise darauf, welche Veränderungen im GMFM-Score für Eltern und Therapeuten als starke Verbesserung wahrgenommen werden. Die Tatsache, dass bereits kleine Prozentwertunterschiede als klinisch bedeutsam angesehen werden, bedeutet für die GMFM-Studien, dass große Stichproben rekrutiert werden müssten, um diese Unterschiede auch statistisch nachweisen zu können. Dies scheitert jedoch häufig an den praktischen Gegebenheiten. Untersuchungen mit kleineren Stichproben liefern wichtige Denkanstöße und bei ausreichender Homogenität im Studiendesign die Basis für eine Metaanalyse. Diese ist mit den bisher verfügbaren, untersuchten Anwendungsstudien aber noch nicht ausreichend gegeben. In den analysierten Studien werden 33 verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien formuliert. Keines der Kriterien kommt in allen Studien vor. Ferner variieren Zielgrößen und Endpunkte der Untersuchungen erheblich.

**Die Effektgröße als Anhaltsgröße zur Stichprobenplanung kann in Anlehnung an die Daten aus der Validierungsstudie und ergänzend der Studie von Wang et al. (2006) festgelegt werden. Homogenere Studiendesigns sowie die konsequente Verwendung einer einheitlichen Klassifikation der Cerebralpareesen und funktioneller Scores zur Einschätzung des Schweregrades der körperlichen Beeinträchtigung (GMFCS, Palisano et al. 1997; BFMF, Beckung und Hagberg 2002) würden wesentlich zur Vergleichbarkeit der Studienergebnisse beitragen.**

## 6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In dieser Arbeit wurden die unter Anwendung der Gross Motor Function Measure (Russell et al. 1989) durchgeführten Evaluationsstudien im Bereich der Botulinum-Toxin-A-Therapie bei Kindern mit Cerebralpareesen nach methodischen Gesichtspunkten analysiert. Vor dem Hintergrund der methodischen Qualität der Studien wurden die mit der GMFM erzielten Studienergebnisse bewertet und Schlussfolgerungen für den Einsatz der GMFM in der BTX-A-Therapieevaluation abgeleitet.

Im Bereich Botulinum-Toxin-A-Therapie lässt sich eine Zunahme an methodisch gut angelegten Studien (randomisiert kontrollierte Studien, RCT) konstatieren. Innerhalb der RCTs ist der Umgang mit aus den Studien ausscheidenden Patienten sowie die Standardisierung oder Kontrolle von Co-Interventionen methodisch verbesserungswürdig.

Mit einer Ausnahme konnten anhand der GMFM im Bereich der grobmotorischen Fähigkeiten in allen einfachen Beobachtungsstudien signifikante Veränderungen über die Zeit abgebildet werden. In der Mehrzahl der methodisch gut angelegten Studien ließen sich aber keine signifikanten Therapieeffekte im Vergleich zu den Kontrollgruppen differenzieren. Die Ursache dafür muss auf verschiedenen Ebenen wie Wirksamkeit der Therapie, Sensitivität der Messmethode, Patientenauswahl, Stichprobengröße und Studienplan diskutiert werden und kann nicht abschließend beantwortet werden. Es lassen sich jedoch aus der Analyse der Studien Richtlinien für zukünftige Evaluationsstudien ableiten. Ganz wesentlich erscheint in diesem Zusammenhang die Kontrolle von Co-Faktoren, welche die GMFM-Leistung beeinflussen. Dazu gehören das Alter der Patienten und der Schweregrad der Cerebralpareesen. Ob sich dadurch eine bessere Differenzierungsfähigkeit der GMFM im Rahmen der Botulinum-Toxin-Therapieevaluation ergibt, ist durch weitere Studien zu prüfen.

Um eine Studie zur Botulinum-Toxin-Therapieevaluation methodisch gut anzulegen, sollten folgende Punkte Berücksichtigung finden:

- Durchführung der Studie als randomisiert kontrollierte Studie (RCT) (z.B. nach Schumacher und Schulgen 2002)
- Randomisierung zentral unabhängig und damit verdeckt, nach einem adäquaten Zufallsgenerator (s. z.B. Antes et al. 2003, S. 61-62)
- Stratifizierung der Gruppen nach Alter, Schweregrad (GMFCS) und Ausmaß der Spastizität
- Auswertung durch einen für die Intervention blinden Untersucher in einem standardisierten Untersuchungsregime

- Planung der BTX-A-Therapie innerhalb eines standardisierten oder zumindest kontrollierten Posttreatmentregimes (z.B. nach Dumas et al. 2001)
- Intention-to-Treat-Analyse der aus einer Studie ausgeschiedenen Patienten bzw. Auswertung mit Sensitivitätsanalyse (z.B. Khan et al. 2004, S.41)
- Verwendung einheitlicher CP-Klassifikationen und Funktionsscores (z.B. GMFCS, Palisano et al. 1997, 2000)

Für die Anwendung der Gross Motor Function Measure in Evaluationsstudien zur Botulinum-Toxin-Therapie lassen sich anhand der Analyseergebnisse folgende Empfehlungen formulieren:

- Abschätzung der potentiellen Entwicklungschancen eines Patienten  
Die GMFM ist als Instrument zur Therapieevaluation nur dann einsetzbar, wenn die untersuchten Kinder im Bereich der von der GMFM erfassten Fähigkeiten potentielle Entwicklungschancen haben. Das GMFM-spezifische Entwicklungspotential ist eine wichtige Voraussetzung zur Abbildbarkeit von Therapieeffekten und sollte vor Eintritt in eine Studie unter zur Hilfenahme der von Palisano et al. (2000) erstellten Entwicklungskurven mit der Item-Map der 66-Item-Version geprüft werden.
- Untersuchung homogener Stichproben oder Auswertung von Subgruppen bezüglich Alter und Schweregrad  
Werden in bezug auf Alter und Schweregrad der CP sehr heterogene Stichproben untersucht, sollte eine getrennte Auswertung in Subgruppen erfolgen.
- Auswertung von GMFM-Gesamt- und Zielscore  
Die grobmotorischen Fähigkeiten lassen sich durch den Gesamtwert am besten charakterisieren. Da die therapeutische Wirkung häufig in bestimmten motorischen Zielfunktionen erwartet wird, empfiehlt es sich in der BTX-A-Therapieevaluation zusätzlich GMFM-Zieldimensionen zu definieren.
- Testung (und Auswertung) der grobmotorischen Fähigkeiten ohne und mit den üblichen Hilfsmitteln und Orthesen.
- Zur Stichprobenplanung sollte der erwartete, minimal klinisch bedeutsame Unterschied nicht pauschal, sondern nach Alter und Schweregrad der untersuchten Kinder in Anlehnung an die Daten von Russell et al. (2002, Handbuch S.205-208) und Wang et al. (2006) festgelegt werden.

## 7. **Ausblick**

Eine inhaltliche Analyse von Studien auf der Basis publizierter Informationen ist in ihrer Aussagekraft durch mehrere Faktoren eingeschränkt. Insbesondere unzureichende oder ungenaue Darstellung des Vorgehens und der Studienergebnisse in den Veröffentlichungen sowie mögliche systematische Fehler in der Recherche limitieren die Aussagekraft einer solchen Analyse.

Es gibt ferner noch kein international standardisiertes Vorgehen zur Analyse der internen Validität einer Studie. Im QUOROM-Statement (Moher et al. 1999) zur Verfassung von Metaanalysen wird gefordert, die Kriterien der Qualitätsbeurteilung explizit anzugeben. In der Literatur werden in bezug auf die zu verwendenden Kriterien sehr unterschiedliche Empfehlungen ausgesprochen (Antes et al. 2003; Khan et al. 2004; Schumacher und Schulgen 2007). Checklisten zur Beurteilung der Studienqualität unterscheiden sich maßgeblich in Form und Inhalt. Das in dieser Arbeit gewählte Vorgehen ist nicht standardisiert. Die gewählten Kriterien zur Analyse wurden nach anerkannten Empfehlungen ausgewählt und zusammengestellt. Die Analyse kann jedoch nicht den Anspruch der Vollständigkeit erheben. Die weitergehende Analyse möglicher systematischer Fehler nach Law et al. (1998) erwies sich neben der Verwendung der Evidenzhierarchie nach Sackett (Sackett et al. 2001) und der Qualitätsscheckliste nach Jadad (Jadad et al. 1996) zur genaueren Validitätsbeurteilung der Studien als notwendig. Sie legte Mängel der Beurteilung anhand allgemeiner Qualitätsschecklisten offen, die sich häufig nur auf bestimmte Aspekte der internen Validität beziehen.

Kritisch zu hinterfragen ist, inwieweit die Forderung nach einem hochstehenden Studiendesign zu neuen systematischen Fehlern führen kann. Werden Studien nur noch von bestimmten Zentren mit ausreichenden finanziellen Möglichkeiten und großen Patientenzahlen durchgeführt, könnten sich durch das spezifische Patientenkollektiv dieser Kliniken neue Biasquellen und eine begrenzte Repräsentativität ergeben. Der Ansatz der evidenzbasierten Medizin führt zu der positiven Folge, dass Studien häufiger als früher als randomisiert kontrollierte Studien angelegt werden (Wegscheider 2005). Aber auch Beobachtungsstudien oder kontrollierte Studien mit kleinen Fallzahlen liefern unter Berücksichtigung ihrer methodischen Einschränkungen wichtige Informationen im Forschungsprozess. Da kein Studiendesign gegen alle Trugschlussquellen abgesichert ist (Wegscheider 2005), ist die uneingeschränkte Veröffentlichung positiver wie negativer Studienergebnisse, auch kleinerer oder methodisch schwächerer Studien, im Evaluationsprozess zu einer Therapie weiterhin wichtig. Die Ergebnisse dieser

Übersichtsarbeit sind durch den deskriptiven Charakter hypothesengenerierend. Die aus der Analyse abgeleiteten Aussagen sind daher der letzten Stufe der Evidenzhierarchie zuzuordnen. Zukünftig wünschenswert wäre eine Metaanalyse von Therapieevaluationsstudien im Bereich der Botulinum-Toxin-A-Therapie, welche die Ergebnisse der Einzelstudien statistisch zusammenfasst.

**Literaturverzeichnis**

1. Abel M., Damiano D., Pannunzio M., Bush J. 1997. Role of multiple muscle-tendon recessions and release to improve motor function in diplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 39, suppl. 75, 16-17.
2. Ackman J., Abu-Faraj Z., Chambers C. 1998. Botulinum Toxin Treatment of Dynamic Deformities in an Ambulatory-Spastic Cerebral Palsy Population: A Multi-Center Study. *Gait & Posture* 7, 144-190.
3. Almeida G.L., Campbell S.K. 1997. Multidimensional Assessment of Motor Function in a Child With Cerebral Palsy Following Intrathecal Administration of Baclofen. *Phys Ther* 77, 751-764.
4. Altman D.G., Doré J. 1990. Randomisierung und Vergleich der Ausgangswerte in klinischen Studien. *Z. ärztl. Fortbild. Qual. Gesundh. wes. (ZaeFQ)*, 10 (99), 629-634.
5. Armstrong R. 2003. Cerebral Palsy: Why doesn't our knowledge advance more quickly. *Dev Med Child Neurol* 45 (9), 579.
6. Antes G., Bassler D., Forster J. 2003. *Evidenz-basierte Medizin*. Thieme, Stuttgart, New York
7. Baker R., Jasinski M., Maciag-Tymecka I. 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.
8. Bagley A.M., Gorton G., Oeffinger D. et al. 2007. Outcome assessments in children with cerebral palsy, Part II: discriminatory ability of outcome tools. *Dev Med Child Neurol* 49, 181-186.
9. Bartens W., Heinen F. 2000. *Das Kind und die Spastik*. Hans Huber, Bern.
10. Bartlett D.J., Palisano R.J. 2000. A Multivariate Model of Determinants of Motor Change for Children With Cerebral Palsy. *Phys Ther* 80(6), 598-614.
11. Bax M., Goldstein M., Rosenbaum P. 2005. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 47, 571-576.
12. Bartlett D.J., Palisano R.J. 2002. Physical Therapists' Perceptions of Factors Influencing the Acquisition of Motor Abilities of Children With CP: Implications for Clinical Reasoning. *Phys Ther* 82, 237-248.
13. Berweck S., Heinen F. 2002. *Therapie der Cerebralparese mit Botulinum-Toxin Grundlagen, Praxis, Atlas*. Blue Book, Child & Brain, Bonn, Berlin
14. Beckung E., Steffenburg U., Uvebrant P. 1997. Motor and sensory dysfunction in children with mental retardation and epilepsy. *Seizure* 6, 43-50.
15. Beckung E., Hagberg G. 2002. Neuroimpairments, activity limitations and participation restrictions in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 44, 309-316.
16. Beckung E., Carlsson G., Carlsdotter S., Uvebrant P. 2001. The natural history of gross motor function in children with cerebral palsy in western Sweden. *EACD abstracts* 27.
17. Beckung E., Carlsson G., Carlsdotter S., Uvebrant P. 2007. The natural history of gross motor development in children with cerebral palsy aged 1 to 15 years. *Dev Med Child Neurol* 49, 751-756.
18. Bjornson K.F., Gaubert C.S., McLaughin J.F. et al. 1994. Inter-Rater-Reliability of the Gross Motor Function Measure. *Dev Med Child Neurol* 36, 27-28.
19. Bjornson K.F., Gaubert C.S., Buford V.L., McLaughin J.F. 1998a. Validity of the Gross Motor Function Measure. *Pediatric Physical Therapy* 10, 43-47.
20. Bjornson K.F., Hays R., Gaubert C.S., Won P.T., Price M.S., McLaughin J.F. 2003. Functional and social limitations and disability outcomes in a randomized control trial of Botulinum Toxin (BTX-A) for children with spastic diplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 45, suppl. 97, 19.

21. Bjornson K.F., Mc Laughlin J.F. 2001. The measurement of health-related quality of life (HRQL) in children with cerebral palsy. *Eu J Neurol* 8, suppl. 5, 183-193.
22. Bjornson K.F., Schmale G., Adamczyk-Foster A., McLaughin J.F. 2006. Effect of dynamic ankle foot orthoses on function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 48, suppl. 106, 6.
23. Bobath B., Bobath K. 1998. *Die motorische Entwicklung der Zerebralparese*. 5. Auflage, Thieme, Stuttgart.
24. Bohannon R.W., Smith M.B. 1987. Interrater reliability of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 67, 206-207.
25. Bortz J. 1985. *Lehrbuch der Statistik*. Springer, Berlin, Heidelberg.
26. Bottos M., Benedetti M.G., Salucci P. et al. 2003. Botulinum toxin with and without casting in ambulant children with spastic diplegia: a clinical and functional assessment. *Dev Med Child Neurol* 45, 758-762.
27. Bower E., McLellan D. 1992. Effect of increased exposure to physiotherapy on skill acquisition of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 34, 25-39.
28. Bower E., McLellan D., Arney J. 1996. A randomized controlled trial of different intensities of physiotherapy and different goal-setting procedures in 44 children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 38, 226-237.
29. Bower E., Michell D., Burnett M. 2001. Randomized controlled trial of physiotherapy in 56 children with cerebral palsy followed for 18 months. *Dev Med Child Neurol* 43, 4-15.
30. Boyce W., Gowland C., Rosenbaum P. et al. 1998. *Gross Motor Performance Measure Manual*. Kingston: Queen`s University.
31. Boyd R., Dobson F., Parrott J. 2001. The effect of botulinum toxin type A and a variable hip abduction orthosis on gross motor function: a randomized controlled trial. *Euro J Neurol* 8, suppl. 5, 109-119.
32. Boyd R., Graham H.K. 1997. Botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy: indications and outcome. *Eur J Neurol* 4, 15-22.
33. Boyd R., Graham H.K. 1999. Objective clinical measure in the use of Botulinum toxin A in the management of cerebral palsy children with cerebral palsy. *Eur J Neurol* 6, 23-36.
34. Boyd R., Hays R. 2001. Current evidence for the use of Botulinum Toxin Type A in the management of children with cerebral palsy: a systematic review. *Eur J Neurol* 8, 1-20.
35. Brin et al. 1997. Dosing, Administration, and a Treatment Algorithm for use of Botulinum Toxin A for Adult-Onset-Spasticity. *Muscle & Nerve* suppl.6, 208-220.
36. Brogen E., Forsberg H., Hadders-Algra M. 2001. Influence of two different sitting positions on postural adjustment in children with spastic diplegia. *Dev Med and Child Neurol* 43, 543-46.
37. Buchon C.E., Sienko T.S., Jakobson-Huston S., Moor M. et al. 2001. Comparison of three ankle-foot orthosis configurations for children with spastic hemiplegia. *Dev Med Child Neurol* 43, 371-378.
38. Butler P., Engelbrecht M., Major R.E., Tait J.H., Stallard J., Patrick J.H. 1984. Physiological cost index of walking for normal children and its use as an indicator of physical handicap. *Dev Med Child Neurol* 26, 607-612.
39. Campbell W.M., Ferrel A., McLaughin J.F. et al. 2002. Long-term safety and efficacy of continuous intrathecal baclofen. *Dev Med Child Neurol* 44, 660-665.
40. Campbell D.T. 1957. Factors relevant to the validity of experiments in social settings. *Psychol Bull* 54, 297-312.

41. Chua K.S.G., Kong K.H., Lui Y.C. 2000. Botulinum toxin A in the Treatment of hemiplegic spastic foot drop-clinical and functional outcome. *Singapore Med J* 41 (59), 209-213.
42. Chutorian A.M., Root L. 1994. Management of spasticity in children with botulinum-A toxin. *Int Pediatrics* 9, 35-43
43. Colditz G.A., Miller J.N., Mosteller F. 1989. How study design affects outcome in comparisons of therapy. I: *Medical Stat Med* 8 (4), 411-454.
44. Collet J.P., Vanasse M., Marois P. et al. 2001. Hyperbaric oxygen for children with cerebral palsy: a randomised multicenter trial. HBO-CP Research Group. *Lancet* 24, 582-586.
45. Crothers B., Paine R. 1988. *The Natural History of Cerebral Palsy*. Mac Keith Press, London.
46. Daltroy L.H., Liang M.H., Fossel A.H., Goldberg M.J. 1998. The POSNA pediatric musculoskeletal functional health questionnaire: report on reliability, validity and sensitivity to change. *J Pediatr Orthop* 18, 561-571.
47. Damiano D., Abel M.F. 1996. Relation of Gait Analysis to Gross Motor Function in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 38, 389-396.
48. Damiano D., Abel M.F. 1998. Functional outcomes of strength training in spastic cerebral palsy. *Archives of physical Medicine and Rehabilitation*, 79, 119-125.
49. Damiano D., Gilgannon M., Abel M. 2005. Responsiveness and Uniqueness of the pediatric outcomes data collection instrument compared the gross motor function measure for measuring orthopaedic and neurosurgical outcomes in cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 25 (5), 641-645.
50. Damiano D.L., Quinlivan J., Owen B.F. et al. 2001. Spasticity versus strength in cerebral palsy: relationships among involuntary resistance, voluntary torque and motor function. *Eur J Neurol* 8 suppl.5, 40-49.
51. Damiano D.L., Quinlivan J., Owen B.F. et al. 2002. What does the Ashworth scale really measure and are instrumented measures more valid and precise? *Dev Med Child Neurol* 44, 112-118.
52. Dickersin K., Chan S., Chalmers T.C., Sacks H.S., Smith H.Jr. 1987. Publication bias and clinical trials. *Control Clin Trials* 8, 343-353.
53. Döderlein L. 2007. *Infantile Zerebralparese. Diagnostik, konservative und operative Therapie*. Steinkopff, Darmstadt.
54. Dodd K., Taylor N., Graham H. 2003. A randomized clinical trial of strength training in young people with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 45, 652-657.
55. Drouin L.M., Malouin F., Richards C.L. et al. 1996. Correlation between the gross motor function measure score and gait spatiotemporal measure in children with neurological impairments. *Dev Med Child Neurol* 38, 1007-1019.
56. Dumas H.M., O'Neil M.E., Fraga M.A. 2001. Expert consensus on physical therapist intervention after botulinum toxin injection for children with cerebral palsy. *Pediatr. Phys Ther* 13, 122-132.
57. Eames N.M., Baker R., Hill N., Graham K., Taylor T., Cosgrove A. 1999. The effect of botulinum toxin A on gastrocnemius length: magnitude and duration of response. *Dev Med Child Neurol* 41, 226-32.
58. Easterbrook P.J., Berlin J.A., Gopalan R., Matthews D.R. 1991. Publication bias in clinical research. *The Lancet* 337, 867-872.
59. Egger M., Smith G.D. 1998. Bias in location and selection of studies. *BMJ*, 316, 61-66.
60. Einspieler Ch., Prechtl. H. 2001. Der Vorhersagewert von "general movements" bei jungen Säuglingen. In: *Das Kind und die Spastik*. Heinen F., Bartens W., (Hrsg.), Hans Huber, Bern.

61. Evans C., Gowland C., Rosenbaum P.L. et al. 1994. The effectiveness of orthoses for children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 36, suppl 70, 26.
62. Fattal-Valevski A., Giladi N., Domanievitz D. et al. 2001. Parameters for predicting favorable response to botulinum toxin in children with cerebral palsy. *J Child Neurol* 17, 272-277.
63. Fazzi E., Galli M., Motta F., Crivellini M., Zaccagnino M., Lanzi G. 1999. The effect of botulinum toxin: A treatment in children with CP. *Eur J Ped Neurol* 3(6), A146.
64. Ferrari G., Cioni G. 1998. *Infantile Zerebralparese*. Springer Verlag, Heidelberg
65. Ferrari F., Cioni G., Einspieler C., Roversi F., Arend F. et al. 2002. Cramped Synchronized General Movements in Preterm Infants as an Early Marker for Cerebral Palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156, 460-466.
66. Flett P.J., Stern L.M., Waddy H. 1999. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J Pediatr Child Health* 35, 71-77.
67. Forssberg H., Tedroff K.B. 1997. Botulinum toxin treatment in cerebral palsy: intervention with poor evaluation? *Dev Med Child Neurol* 39, 635-640.
68. Gage J.R. 1994. *Gait Analysis in Cerebral Palsy*. Clinics in Developmental Medicine (No121). Mac Keith Press, London.
69. Gaugh M., Fairhurst C., Shortland A.P. 2005. Botulinum toxin and cerebral palsy: time for reflection. *Dev Med Child Neurol* 47, 709-712.
70. Gemus M., Palisano R., Russell D. et al. 2001 Using the gross motor function measure to evaluation motor development in children with Down syndrom. *Phys Occup Ther Pediatr* 21, 69-79.
71. Graham H., Aoki K.R., Autti-Rämö I., Boyd R.N. et al. 2000. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait & Posture* 11, 67-79.
72. Granger C.V., Hamilton B.B., Kayton R. 1989. *Guide for the use of the Functional Independence Measure (WeeFIM) of the Uniform Data Set for Medical Rehabilitation*. Buffalo, NY, Research Foundation, State University of New York
73. Greenhalgh T. 2003. *Einführung in die Evidence-based Medicine*. Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle.
74. Grubitzsch S. 1991. *Testtheorie-Testpraxis*. Psychologische Tests und Prüfverfahren im kritischen Überblick. Rowohlt Taschenbuchverlag Hamburg
75. Haley S., Coster W.J., Ludlow F.H., Haliwanger J., Andrellos P. 1992. *Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI)*. Boston, New England Medical Center Hospitals.
76. Harries N., Kassirer M., Amichia T., Lahat E. 2004. Changes over Years in Gross Motor Function of 3-8 Year Old Children with Cerebral Palsy: using the Gross Motor Function Measure (GMFM-(88)). *IMAJ* 6, 408-411.
77. Hays R., McLaughlin J., Bjornson K., Stephens K., Roberts T., Price R. 1998. Electrophysiological monitoring during selective dorsal rhizotomy, and spasticity and GMFM performance. *Dev Med Child Neurol* 40, 233-238.
78. Heinen F., Linder M., Mall V. 1999. Adductor spasticity in children with cerebral palsy and treatment with botulinum toxin type A: the parents' view of functional outcome. *Eur J Neurol* 6, suppl 4, 47-50.
79. Heinen F., Molenaers G., Fairhurst C. et al. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Petriatr Neurol* 10, 215-225.
80. Heinen F., Kirschner M., Berweck S. et al. 1999. Critical Issues in the Use of Botulinum Toxin A. European Injection Technique Training Course. Paper.
81. Heinen F., Kirschner M., Mall V. et al. 2006. GMFM und GMFCS Messung und Klassifikation motorische Funktionen. Übersicht- Handbuch-CD-ROM. Hans Huber, Bern.

82. Hodgkinson I., Berard C., Jindrich M.L. et al. 1997. Selective dorsal rhizotomy in children with cerebral palsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 69 (1-4Pt2), 259-267.
83. Hollis S., Campbell F. 1999. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 319, 670-674.
84. Howard P., Parette J. R., Hourcade J.J. 1984. How effective are physiotherapeutic programmes with mentally retarded children who have cerebral palsy? *J ment Defic Res* 28, 167-175.
85. Jadad A. R., Moore A., Carroll D. et al. 1996. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials, is blinding necessary? *Control Clin Trials* 17, 1-12.
86. Jefferson R.J. 2004. Botulinum Toxin in the management of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 46, 491-499.
87. Jüni P., Egger M. 2003. Qualitätsbeurteilung. In: *Evidenz basierte Medizin. Praxishandbuch für Verständnis und Anwendung der EBM*. Antes G. Bassler D., Forster A., (Hrsg.). Thieme, Stuttgart, New York.
88. Kaňovský P., Bareš M., Severa S. et al. 2004. Functional benefits of botulinum toxin (Dysport) in the treatment of dynamic equines cerebral palsy spasticity: a prospective, multicentre, double blind, placebo-controlled study. *Ces. a slov. Neurol. Neurochir.*,67, 100, 1, 16-23.
89. Ketelaar M., Vermeer A., Harm`t H., v. Petegem-van Beek E., Helders P. 2001. Effects of Functional therapy Program on Motor Abilities of children With Cerebral Palsy. *Phys Ther* 81 (9), 1534-1545.
90. Ketelaar M., Vermeer A., Helders P. 1998. Functional motor abilities of children with cerebral palsy: a systematic review of assessment measures. *Clin Rehabil* 12, 5, 369-380.
91. Ketelaar M., Gorter J., Prevo A.J. 2001. Use of the Gross Motor Function Measure (GMFM) in effect studies and clinical practice. *Dev Med Child Neurol* 43 suppl 89, 20-21.
92. Khan K., Kunz R., Kleijnen J., Antes G. 2004. *Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen*, Springer, Heidelberg.
93. Kiresuk T.J., Sherman R.E. 1968. Goal attainment scaling: a general method for evaluating community mental health programs. *Common health J* 4, 443-53.
94. Kirschner J., Berweck S., Mall V. et al. 2001. Botulinum toxin treatment in cerebral palsy: evidence for a new treatment option. *Journal of Neurology* 248, suppl.1, 28-30.
95. Knox V., Evans A. 2002. Evaluation of the functional effect of a course of Bobath therapy in children with cerebral palsy: a preliminary study. *Dev Med Child Neurol* 44, 447-460.
96. Kolobe T.H., Palisano R.J., Stratford P.W. 1998. Comparison of two outcome measures for infants with cerebral palsy and infants with motor delays. *Phys Ther* 78, 1062-1072.
97. Koman L.A., Mooney J.F., Smith B.P. 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.
98. Koman L.A., Mooney J.F., Smith B.P. et al. 2000. Botulinum-toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy: a randomized double-blind placebo controlled trial. *J Pediatr Orthop* 20, 108-115.
99. Krach L., Gilmartin R., Bruce D., Storrs B. et al. 1997. Functional changes noted following treatment of individuals with cerebral palsy with intrathecal baclofen. *Dev Med Child Neurol* 39, suppl 75, 12-13.
100. Krägeloh-Mann I. 2001. Klassifikation, Epidemiologie, Pathogenese und Klinik. In: *Das Kind und die Spastik*. Heinen F. und Bartens W., (Hrsg.), Hans Huber, Bern.

101. Kramer J.F., Mac Phail A. 1994. Relationships among measures of walking efficiency gross motor ability and isokinetic strength in adolescents with cerebral palsy. *Pediatr Phys Ther* 6, 3-8.
102. Lane M, Russell D. 2002. Gross Motor function Measure (GMFM) self-instructional training program (CD-Rom). Mac Keith Press, London.
103. Law M., Baptiste S., Carswell A. et al. 1998, 2005. COPM, Canadian Occupational Performance Measure. lawm@mcmaster.ca.
104. Law M., Steward D., Pollock N., Letts L., Bosch, J., Westmorland M. 1998. Guidelines for Critical Review Form - Quantitative Studies, [www.fhs.mcmaster.ca/rehab/ebp](http://www.fhs.mcmaster.ca/rehab/ebp)
105. Leach J. 1997. Children Undergoing Treatment With Botulinum Toxin: The Role of the Physical Therapist. *Muscle & Nerve*, suppl 6, 194-208.
106. Lienert G., Raatz U. 1994. Testaufbau und Testanalyse, 5., überarbeitete Auflage, Beltz, Psychologische Verlags Union, Weinheim.
107. Lim H.H., Marriott D.A., Potter P. D. et al. 2000. Comparison of two methods of training student physical therapists to score the Gross Motor Function Measure. *Pediatr Phys Ther* 12, 127-132.
108. Linden van der M.L., Hazewood M.E., Aitchison M., Hillman S. et al. 2003. Electrical stimulation of gluteus maximus in children with cerebral palsy: effect on gait characteristics and muscle strength. *Dev Med Child Neurol* 45, 385-390.
109. Linder M., Schindler G., Michaelis U. 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. *Euro J Neuro* 8, suppl 5, 120-126.
110. Linder M., Stein S., Reichinnek S., Michaelis U., Korinthenberg R., Mall V. 2006. Evaluation of BTX/A Therapy in children with CP: GMFM-88 vs GMFM-66. In: Wenzel D., Trollmann R., (Hrsg.), *Aktuelle Neuropädiatrie*, 328-332. Novartis Pharma Verlag Nürnberg.
111. Lundkvist A., Nordmark E., Gun-Britt J. 2001. Responsiveness of the Gross Motor Function Measure and the Gross Motor Function Classification System in children undergoing selective dorsal rhizotomy. *Dev Med Child Neurol* 89, 43, Scientific poster, 27.
112. Love S., Valentine J., Blair E. 2001. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia a randomized controlled trial. *Euro J. Neuro* 8, suppl 5, 50-58.
113. Mall V., Berweck S. 2001. Botulinumtoxin A- Stand der Forschung. In: *Das Kind und die Spastik*. Heinen F, Bartens W., Hrsg., Hans Huber, Bern.
114. Mall V., Heinen F., Kirschner J. 1999. Evaluation of Botulinum Toxin A Therapy in Children With Adductor Spasm by Gross Motor Function Measure. *J Child Neurol* 15, 214-217.
115. Mall V., Heinen F, Siebel A, Bertram C. 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.
116. Maltais B., Bar-Or O., Galea V., Pierrynowski M. 2001. Use of orthoses lowers the O2 cost of walking in children with spastic cerebral palsy. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 33, 320-325.
117. McCarthy M.L., Silberstein C.E., Atkins E.A. et al. 2002. Comparing reliability and validity of pediatric instruments for measuring health an well-being of children with spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 44, 468-476.
118. McGibbon N.H., Andrade C.K., Widener G., Cintas H.L. 1998. Effect of an equine-movement therapy program on gait energy expenditure and motor function in children with spastic cerebral palsy: a pilot study. *Dev Med Child Neurol* 40, 754-762.

119. McLaughlin F.J., Bjornson F.K., Astley S.J., Hays R.M. et al. 1994. The role of selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy: critical evaluation of a prospective clinical series. *Dev Med Child Neurol* 36, 755-769.
120. McLaughlin F.J., Bjornson F.K., Astley S.J., Graubert C. et al. 1998. Selective dorsal rhizotomy: efficacy and safety in an investigator –masked randomized clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 40, 220-232.
121. Michaelis R., Niemann G. 2004. *Entwicklungsneurologie und Neuropädiatrie. Grundlagen und diagnostische Strategien. 3. Auflage.* Thieme, Stuttgart.
122. Michaelis U., Stein S. 2006. Anwenderschulung. In: Russell D., Rosenbaum P., Avery L.M., Lane M.. *Gross Motor Function Measure, Gross Motor Classification System, Deutschsprachige Ausgabe* Heinen F., Kirschner J., Mall V. et al., (Hrsg.), Hans Huber, Bern.
123. Michaelis U., Stein S., Kirschner J. et al. 2001. Deutsche Übersetzung des GMFM-Manuals. Sec. Edition/September 1993. Abteilung Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen Universitäts-Klinik Freiburg im Breisgau
124. Minear W.L. 1956. A classification of cerebral palsy. *Pediatrics* 18, 841.
125. Mittal S., Farmer J.P., Al-Atassi B., Gibis J. et al. 2002. Long-term functional outcome after selective posterior rhizotomy. *J Neurosurg* 97 (2), 315-25.
126. Moher D., Cook D.J., Eastwood S. et al. 1999. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *The Lancet* 354, 1896-1900.
127. Moher D., Dulberg C.S., Wells. G. 1994. Statistical power, Sample size and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA* 272, 122-124.
128. Moher D., Schulz K.F., Altman D.G. 2001. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel –group randomized trials. *The Lancet* 357, 1191.
129. Montgomery D., Goldberg J., Amar M. et al. 1999. Effects of hyperbaric oxygen therapy on children with spastic diplegic cerebral palsy: a pilot project. *Undersea Hyperb Med* 26 (4), 235-242.
130. Morton R.E., Hankinson J., Nicholson J. 2004. Botulinum toxin for cerebral palsy; where are we now? *Arch Dis Child* 89, 1133-1137.
131. Msall M.E., DiGaudio K., Rogers B.T. et al. 1994. The functional independence measure for children (WeeFIM): conceptual basis and pilot use in children with developmental disabilities. *J Pediatr Orthop* 20,75-81.
132. Mulligan H., Climo K., Hansonc K., Mauga P. 1999. Physiotherapy treatment intensity for a child with cerebral palsy: a single case study. *New Zealand Journal of Physiotherapy* 28, 6-12.
133. Nastroshvili I., Kakushadze Z., Gabunia M., Davituliani K. H., Tatishvilis S. 2005. Prognostic value of gross motor function measure to evaluate the severity of cerebral palsy. *Georgian Med News* 126, 45-48.
134. Nordmark E., Hagglund G., Jarnlo G.B. 1997. Reliability of the Gross Motor Function Measure in cerebral palsy. *Scandinavian Journal of Rehabilitative Medicine* 29, 25-28.
135. Nordmark E., Jarnlo G.B., Hagglund G. 2000. Comparison of the Gross Motor Function Measure and Peadiatric Evaluation of Disability Inventory in assessing motor function in children undergoing selective dorsal rhizotomy. *Dev Med Child Neurol* 42, 245-252.
136. Oeffinger D., Gorton G., Bagley A. et al. 2007. Outcome assessments in children with cerebral palsy, part I: descriptive characteristics of GMFCS Level I to III. *Dev Med Child Neurol* 49,172-180.

137. Oeffinger D.J., Tylkowski C.M., Rayens M.K. et al. 2004. Gross Motor Function Classification System and outcome tools for assessing ambulatory cerebral palsy: a multicenter study. *Dev Med Child Neurol* 46, 311-319.
138. O'Neil M.E., Fragala M.A., Dumas H.M. 2003. Physical therapy intervention for children with cerebral palsy who receive botulinum toxin A injections. *Pediatr Phys Ther* 15, 204-215.
139. Østensjø S., Carlberg E.B., Vellestad N.K. 2004. Motor impairments in young children with cerebral palsy: relationship to gross motor function and everyday activities. *Dev Med Child Neurol* 46, 580-589.
140. Palisano R.J. 2003. Prognosis for motor function in children with cerebral palsy: a framework for evidence based practice. *Dev Med Child Neurol, Quebec Abstracts*, 45-46.
141. Palisano R.J., Haley S.M., Brown D.A. 1992. Goal Attainment scaling as a measure of change in infants with motor delays. *Phys Ther* 72, 432-437.
142. Palisano R.J., Rosenbaum P.L., Russell D.J., Walter S.D., Wood E.P., Galuppi B. 1997. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 39, 214-223
143. Palisano R.J., Hanna S.E., Rosenbaum, P.L., Russell D.J., Walter S.D., Wood E.P., Raina P.S., Galuppi B.E. 2000. Validation of a Model of Gross Motor Function for children With Cerebral Palsy. *Phys Ther* 80 (10), 974-985.
144. Palmer F.B. 2004. Strategies for the early diagnosis of cerebral palsy. *Pediatr* 145 (2), 8-11.
145. Park E., Park C., Lee H.J., Cho Y.S. 2001. The effect of electrical stimulation on the trunk control in young children with spastic diplegic cerebral palsy. *J Korean Med Sci* 16 (3), 347-350.
146. Parker D.F., Carriere L., Hebestreit H., Salsberg A., Bar-Or O. 1993. Muscle performance and Gross Motor Function of Children with Spastic Cerebral Palsy. *Dev Med Child Neurol* 35, 17-23
147. Paolicelli P., Ferrari A., Lodesani M. 2001. Use of botulinum toxin type A in walking disorders of children with cerebral palsy. *Eur Med Phys* 37, 83-92.
148. Pollock N., Baptiste S., Law M. et al. 1990. Occupational performance measure: a review based on the guidelines for client-centered practice of occupational therapy. *Can J OccupTher* 57, 77-81.
149. Prechtl H.F.R. 1997. Editorial, State of the art of a new functional assessment of the young nervous system. A early predictor of cerebral palsy. *Early Human Development* 50, 1-11.
150. Reddihough D., Coleman G., Catanese T. 1998. Efficacy of programmes based on Conductive Education for young children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 40, 763-770.
151. Reddihough D., King J., Coleman G. 2002. Functional outcome of botulinum toxin A injections to the lower limbs in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 44, 820-827.
152. Reimers J. 1980. The stability of the hip in children: a radiological study of results of muscle surgery. *Cerebral Palsy Acta Orthopedic Scand*, suppl 184, 1-100.
153. Riedel M., Kraemer M., Lohse-Bush H., Reime U. 1999. Rehabilitation bei Kindern mit zerebralen Bewegungsstörungen mit den Mitteln der Manuellen Medizin-Erste Ergebnisse des „Gross Motor Function Measure“. *Phys Rehab Kur Med* 9, 184-186.
154. Rochon P., Gurwitz J.H., Simms R.W. et al. 1994. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroid anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med* 154, 157-63.
155. Rose G., Barker D.J.P. 1994. *Epidemiology for the uninitiated*. Third Edition. BMJ Publications. London

156. Rosenbaum P.L., Walter S.D., Hann S.E., et al. 2002. Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. *JAMA* 288, 1357-1363.
157. Rosenbloom L., Ade-Hall-R., Moore P., Tudur Smith C. 2003. Does botulinum toxin treatment for spasticity improve function in children with cerebral palsy? Results of a two year randomized placebo controlled trial. *Dev Med Child Neurol*, AACPDM Abstracts, 12.
158. Ruck-Gibis J., Plotkin H., Hanley J., Wood-Dauphinee S. 2001. Reliability of Gross Motor Function Measure for children with Osteogenesis imperfecta. *Pediatr Phys Ther* 13, 10-17.
159. Russell D.J. 2005. The Gross Motor Function Measure: Impact on childhood disability research and clinical decision making (unveröffentlicht).
160. Russell D.J., Avery L.M., Rosenbaum P.L. et al. 2000. Improved scaling of the Gross Motor Function Measure for children with cerebral palsy: Evidence of reliability and validity. *Phys Ther* 80 (9), 873-885.
161. Russell D.J., Gorter J.Q. 2005. Assessing functional differences in gross motor skills in children with cerebral palsy who use an ambulatory aid ortheses: can the GMFM – 88 help? *Dev Med Child Neurol* 47, 462-467.
162. Russell D.J., Rosenbaum P., Cadman D.T. et al. 1989. The Gross Motor Function Measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev Med Child Neurol* 31, 341-352.
163. Russell D.J., Rosenbaum P., Lane M et al. 1994. Training Users in the Gross Motor Function Measure: Methodological and Practical Issues. *Phys Ther* 74, 630-636.
164. Russell D.J., Rosenbaum P., Avery L., Lane M. 2001. GMFM-Handbuch dt. Übersetzung Michaelis U., Stein S., Abteilung für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen Universitäts Kinderklinik Freiburg im Breisgau.
165. Russell D.J., Rosenbaum P., Avery L., Lane M. 2002. Gross Motor Function Measure (GMFM-66 & GMFM-88) User's Manuel. Mac Keith Press, London.
166. Russell D.J., Leung K.M., Rosenbaum P. 2003. Assessability and perceived clinical utility of the GMFM-66. Evaluating therapists' judgement of a computer-based scoring program. *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics* 23 (2), 45-58.
167. Russell D.J., Palisano R., Walter S. et al. 1998. Evaluating motor function in children with Down Syndrome: validity of the GMFM. *Dev Med Child Neurol* 40, 693-701.
168. Ruwe P.A., Gage J.R., Ozonoff M.B., Deluca P.A. 1992. Clinical assessment of femoral anteversion. *J Bone Joint Surg (Am)* 74, 827-846.
169. Sacco D., Tylkowski C., Warf B. 2000. Nonselective partial dorsal rhizotomy: A clinical experience with 1 year follow-up. *Pediatric Neurosurgery* 32, 114-118.
170. Sackett D., Straus S., Richardson W. 2001. Evidence-Based Medicine. Churchill Livingstone.
171. Sala D., Grant A.D. 1995. Prognosis for ambulation in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 37, 1020-1026.
172. Salokorpi T., Blomstedt G., Merikanto J., Jaakkola R., Sainio K., VonWendt L. 1997. Experiences with selective dorsal rhizotomy in Finland 1991-1996. *Dev Med Child Neurol* 39, suppl 75, 30-31.
173. Scheinberg A., O'Flaherty S., Chaseling R., Dexter M. 2001. Continuous intrathecal baclofen infusion for children with cerebral palsy: a pilot study. *J Pediatr Child Health* 37 (3), 283-288.
174. Schmoor C., Schulgen G., Schumacher M. 2003. Studiendesign– eine Einführung. In: Evidenz-basierte Medizin. Antes G., Bassler D., Forster J., (Hrsg.), Thieme, Stuttgart, New York.

175. Schneider L.W., Gaebler-Spira D.J. 2002. The effect of botulinum toxin A on functional sitting and standing in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 44, suppl 91, 7.
176. Schulz K.F., Chalmers I., Hayes R.J., Altman D.G. 1995. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 273, 408-412.
177. Schumacher M., Schulgen G. 2007. *Methodik klinischer Studien. Methodische Grundlagen der Planung. Durchführung und Auswertung. 2. Auflage* Springer, Heidelberg.
178. Scouteli H.N., Stylianidou G., Vrettos S., Spastris P., Komiti T. 1999. Effect of botulinum toxin A on reducing ankle clonus in spastic diplegic children. *Eur J Pediatr Neurol* 3 (6), A150.
179. SCPE, Surveillance of Cerebral Palsy in Europe, 2000. *Dev Med Child Neurol* 42, 816-824
180. SCPE, Surveillance of Cerebral Palsy in Europe, Register und Trainingsmanual 2005. Krägeloh-Mann I., Petruch U., Weber P.M. University Children`s Hospital, Department of Pediatric Neurology, Hoppe-Seyler-Strasse, D-72076 Tübingen
181. Scrutton D., Rosenbaum P. 1997. Locomotor Development in Children with Cerebral Palsy In: *Neurophysiology & Neuropsychology of Motor Development*. Connolly K., Forssberg H., (Hrsg.), Mac Keith Press, London.
182. Sheehan G. 2001. Botulinum treatment of spasticity: why is it so difficult to show a functional benefit? *Current Opinion in Neurology* 14, 771-775.
183. Slawek J., Klimont L. 2003. Functional improvement in cerebral palsy patients treated with botulinum toxin A injections – preliminary results. *Europ Neurol* 10, 313-317.
184. Steel K.O., Glover J.E., Spasoff R.A. 1991. The Motor Control Assessment. An instrument to measure motor control in physically disabled children. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 72, 549-553.
185. Stein S., Michaelis U. 2001. Die Therapie mit Botulinum Toxin A bei Kindern mit spastischer Bewegungsstörung- die Rolle der Physiotherapie. *Z. f. Physiotherapeuten* 53 (4), 606-615.
186. Steinbock P., Reiner A.M., Beauchamp R. et al. 1997a. A randomized clinical trial to compare selective posterior rhizotomy plus physiotherapy with physiotherapy alone in children with spastic diplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 39, 178-184.
187. Steinbock P, Reiner A.M, Kestle J. 1997b. Therapeutic electrical stimulation following selective dorsal rhizotomy in children with spastic diplegic cerebral palsy: A RCT. *Dev Med Child Neurol* 39, 515-520.
188. Sterba J.A., Rogers B., France A.P., Vokes D.A. 2002. Horesback riding in children with cerebral palsy: effect on gross motor function. *Dev Med Child Neurology* 44, 301-308.
189. Stiller C., Marcoux B.C., Olson R.E. 2003. The effect of conductive education, intensive therapy and special education services on motor skills in children with cerebral palsy. *Phys Occup Ther Pediatr* 23 (3), 31-50.
190. Sun J.G., Ko C.H., Wong V., Sun X.R. 2004. Randomised control trial of Tongue acupuncture versus sham acupuncture in improve functional outcome in cerebral palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 (7), 1054-1057.
191. Sullivan E., Barnes D., Linton J.L. et al. 2007. Relationships among functional outcome measures used for assessing children with ambulatory CP. *Dev Med Child Neurol* 49, 338-344.
192. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe, SCPE, Register und Trainingsmanual 2005. Krägeloh-Mann I., Petruch U., Weber P.M. University Children`s Hospital, Department of Pediatric Neurology, Hoppe-Seyler-Strasse, D-72076 Tübingen

193. Sutherland D.H., Kaufman K.R., Wyatt M.P., Chambers H.G. et al. 1999. Double blind study of botulinum A toxin injections into gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait & Posture* 10, 1-9.
194. Tent L., Stelzl I. 1993. *Pädagogisch-psychologische Diagnostik*. Hogrefe, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.
195. Tieman B.L., Palisano R.J., Gracely E.J., Rosenbaum P.L. 2004. Gross Motor Capability and Performance of Mobility in children With Cerebral Palsy: A Comparison Across Home, School and Outdoors/ Community Settings. *Phys Ther* 84, 419-429.
196. Tilton J.A. 2003. Injectable neuromuscular blockade in the treatment of spasticity and movement disorders. *J Child Neurol* 18, suppl 1, 50-60.
197. Thelen E., Smith L.B. 1994. *A Dynamic Systems Approach to the Development of Cognition and Action*. The MIT Press, Cambridge.
198. Trahan J., Malouin F. 1999. Changes in the Gross Motor Function Measure in children with different types of cerebral palsy: an eight month follow up study. *Pediatr Phys Ther* 11, 12-17.
199. Trahan J., Malouin F. 2002. Intermittent intensive physiotherapy in children with cerebral palsy: a pilot study. *Dev Med Child Neurol* 44, 233-239.
200. Trahan J., Marcoux S. 1994. Factors associated with the inability of children with cerebral palsy to walk at six years of age: a retrospective study. *Dev Med Child Neurol* 31, 787-95.
201. Tsorlakis N., Evaggelinou C., Grouios G., Tsorbatzoudis C. 2004. Effect of intensive neurodevelopmental treatment in gross motor function of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 46, 740-745.
202. Tuzon A.E., Granata K.P., Abel M.F. 2003. Spastic velocity threshold constrains functional performance in cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 9, 1363-1368.
203. Ubhi T. 2000. Treatment of pediatric cerebral palsy with Dysport. *Hospital Medicine* 10, 61.
204. Ubhi T., Bhaka B.B., Ives H.L., Allgar V., Roussounis S.H. 2000. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 3, 481-487.
205. Van der Linden M.L., Hazlewood M.E., Aitchison A.M., Hillman S.L., Robb J.E. 2003. Electrical stimulation of gluteus maximus in children with cerebral palsy: effects on characteristics and muscle strength. *Dev Med Child Neurol* 45, 385-90.
206. Varni W.V., Kurtin P.S. 2001. The PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0. *Med Care*, 39 (8), 800-812.
207. Vos-Vromans D.C., Ketelaar M., Gorter J.W. 2005. Responsiveness of evaluative measures for children with cerebral palsy. The Gross Motor Function Measure and the Pediatric Evaluations of Disability Inventory. *Disability and Rehabilitation* 27 (20), 1245-1252.
208. Vulpe S.G. 1982. *Vulpe Assessment Battery*. Toronto: National Institute on Mental Retardation.
209. Wang H.Y., Yang Y.A. 2006. Evaluating the responsiveness of 2 versions of the Gross Motor Function Measure for children with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 87, 51-56.
210. Wegscheider K. 2005. Was sind faire Vergleiche zwischen Therapien. *Z. ärztl. Fortbild. Qual. Gesundh. wes. (ZaeFQ)*, 99, 4-5, 275-278.
211. Wei S., Su-Juan W., Yuan-Gui L., Hong Y., Xiu-Juan X., Xiou-Mei S. 2006. Reliability and validity of the GMFM-66 in 0-to3-year old children with cerebral palsy. *American journal of physical medicine & rehabilitation* 85 (2), 141-147.

212. 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 randomised, double-blind study of „high“ versus „low-dose“ treatment. *Neuropediatrics* 30 (3), 120-124.
213. World Health Organisation. International Classification of Functioning, Disability and Health. Verfügbar unter <http://www.who.int/icf/icftemplate.cfm>., deutschsprachige Version: <http://www.dimdi.de/static/de/klasi/icf/>
214. Wong E.C.Y., Man D.W.K. 2005. Gross Motor Function Measure for children with cerebral palsy. *International Journal of Rehabilitation Research* 28 (4), 355-359.
215. Wong V. 2003. Evidence-based approach of the use of Botulinum-Toxin type A (BTX) in cerebral palsy. *Pediatric Rehabilitation* 6 (2), 85-96.
216. Wright V. 2005. How do changes in impairment, activity and participation relate to each other in children with CP. (privates Manuskript, unveröffentlichte Doktorarbeit)
217. Wright F.V., Sheil E.M., Drake J.M., Wedge J.H., Naumann S. 1998. Evaluation of selective dorsal rhizotomy for the reduction of spasticity in cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 40, 239-247.
218. Wright K.J., Halton J.M., Martin R.F., Barr R.D. 1998. Long-term gross motor performance following treatment for acute lymphoblastik leukemia. *Med Pediatr Onco* 31 (2), 86-90.
219. Yang T., Chan R., Chuang T. 1999. Treatment Of Cerebral Palsy With Botulinum Toxin: Evaluation With Gross Motor Function Measure. *J. Formos Med Assoc* 98 (12), 833-836.
220. Zafeiriou D.I., Pavlou E., Vargiami E., Hytopoulos A. et al. 2004. Therapie mit Botulinumtoxin A bei Kindern mit infantiler spastischer Zerebralparese: Dokumentation des kurzfristigen Effektes mit Bewertung der GMFM. In: *Aktuelle Neuropädiatrie*. Wenzel D., Trollmann R., (Hrsg.), Novatis Pharma Verlag, Nürnberg 2005.

## **Anhang 1**

# GROSS MOTOR FUNCTION MEASURE GMFM

## BEWERTUNGSBOGEN

Name des Kindes: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Untersuchungsdatum: \_\_\_\_\_

Diagnose: \_\_\_\_\_ Grad der motorischen Beeinträchtigung (GMFCS): \_\_\_\_\_

Name des Untersuchers: \_\_\_\_\_

Testbedingungen (z.B. Raum, Bekleidung, Uhrzeit, weitere anwesende Personen):

---

---

---

---

Die GMFM ist ein standardisiertes Beobachtungsinstrument, welches erstellt und validiert wurde, um Veränderungen der grobmotorischen Funktion über die Zeit bei Kindern mit Zerebralparese zu messen.

<b>* Bewertungsschlüssel</b>	0 = initiiert nicht
	1 = initiiert
	2 = vollendet teilweise
	3 = vollendet

\* Solange es nicht ausdrücklich anders beschrieben wird, ist „initiiert“ definiert als die Bewältigung der Aufgabe von weniger als 10%. „Vollendet teilweise“ ist definiert als Vollendung der Aufgabe zu 10% bis unter 100%.

Der Bewertungsschlüssel ist als allgemeine Richtlinie gedacht. Dennoch haben die meisten Aufgaben spezifische Beschreibungen für jede Punktzahl. Es ist unbedingt erforderlich, daß die Richtlinien für die Bewertung jeder einzelnen Aufgabe benutzt werden.

---

Kontaktadressen:

Dianne Russell, Gross Motor Measure Group, Chedoke-McMaster Hospitals, Chedoke Hospital, Building 74, Room 29, Box 2000, Station "A", Hamilton, Ontario, L8N 3Z5, Canada

Ulla Michaelis/Sabine Stein, Arbeitsgruppe Bewegungsstörungen, Abteilung Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderklinik, Mathildenstr. 1, D-79106 Freiburg

Markieren ( ✓ ) Sie die entsprechende Punktzahl:

Aufgabe	A: LIEGEN UND DREHEN	Bewertung
1.	RL, KOPF IN MITTELLINIE: dreht Kopf bei symmetrisch gehaltenen Extremitäten	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 1.
2.	RL: bringt Hände zur Mittellinie, Finger der einen Hand berühren die andere	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2.
3.	RL: hebt den Kopf <b>45°</b>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3.
4.	RL: Beugt <b>rechte</b> Hüfte und Knie vollständig	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4.
5.	RL: Beugt <b>linke</b> Hüfte und Knie vollständig	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 5.
6.	RL: streckt <b>rechten</b> Arm in Richtung Spielzeug aus, Hand kreuzt Mittellinie	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 6.
7.	RL: streckt <b>linken</b> Arm in Richtung Spielzeug aus, Hand kreuzt Mittellinie	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 7.
8.	RL: dreht sich in BL über die <b>rechte</b> Seite	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 8.
9.	RL: dreht sich in BL über die <b>linke</b> Seite	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 9.
10.	BL: hebt Kopf in die Vertikale	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 10.
11.	BL, UNTERARMSTÜTZ: hebt Kopf vertikal, Ellenbogen gestreckt, Brust vom Boden abgehoben	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 11.
12.	BL, UNTERARMSTÜTZ: Gewicht auf dem <b>rechten</b> Unterarm, linker Arm voll nach vorne gesteckt	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 12.
13.	BL, UNTERARMSTÜTZ: Gewicht auf dem <b>linken</b> Unterarm, rechter Arm voll nach vorne gesteckt	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 13.
14.	BL: dreht über die <b>rechte</b> Seite in RL	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 14.
15.	BL: dreht über die <b>linke</b> Seite in RL	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 15.
16.	BL: Pivoting (Kreiskriechen) <b>90°</b> nach <b>rechts</b> mit Einsatz der Extremitäten	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 16.
17.	BL: Pivoting (Kreiskriechen) <b>90°</b> nach <b>links</b> mit Einsatz der Extremitäten	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 17.

GESAMT DIMENSION A:

Aufgabe	B: SITZEN	Bewertung
18.	RL, DURCH UNTERSUCHER AN HÄNDEN GEHALTEN: zieht sich mit Kopfkontrolle in den Sitz	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 18.
19.	RL: dreht sich auf die <b>rechte</b> Seite, kommt in den Sitz	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 19.
20.	RL: dreht sich auf die <b>linke</b> Seite, kommt in den Sitz	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 20.
21.	SITZ AUF MATTE, THORAX VON UNTERSUCHER UNTERSTÜTZT: hebt Kopf in die Vertikale, hält Stellung <b>3</b> Sekunden.	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 21.
22.	SITZ AUF MATTE, THORAX VON UNTERSUCHER UNTERSTÜTZT: hebt Kopf zur Mittellinie, hält Stellung <b>10</b> Sekunden.	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 22.
23.	SITZ AUF MATTE, MIT ABSTÜTZEN DER(S) ARME(S): hält Stellung <b>5</b> Sekunden.	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 23.
24.	SITZ AUF MATTE: Arme frei, hält Stellung <b>3</b> Sekunden.	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 24.
25.	SITZ AUF MATTE, KLEINES SPIELZEUG VOR SICH: lehnt sich nach vorne, berührt Spielzeug, richtet sich ohne Armstütz wieder auf	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 25.
26.	SITZ AUF MATTE: berührt <b>45° rechts</b> hinter dem Kind plaziertes Spielzeug, kehrt zur Ausgangsstellung zurück	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 26.
27.	SITZ AUF MATTE: berührt <b>45° links</b> hinter dem Kind plaziertes Spielzeug, kehrt zur Ausgangsstellung zurück	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 27.
28.	SEITSITZ RECHTS: Arme frei, hält Stellung <b>5</b> Sekunden	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 28.
29.	SEITSITZ LINKS: Arme frei, hält Stellung <b>5</b> Sekunden	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 29.
30.	SITZ AUF MATTE: erreicht kontrolliert die Bauchlage	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 30.
31.	LANGSITZ AUF MATTE: erreicht VFST über die <b>rechte</b> Seite	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 31.
32.	LANGSITZ AUF MATTE: erreicht VFST über die <b>linke</b> Seite	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 32.
33.	SITZ AUF MATTE: Pivoting (Kreisrutschen) <b>90°</b> , ohne Hilfe der Arme	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 33.
34.	SITZ AUF BANK: Arme und Füße frei, hält Stellung <b>10</b> Sekunden	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 34.
35.	STD: erreicht Sitz auf niedriger Bank	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 35.
36.	BODEN: erreicht Sitz auf niedriger Bank	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 36.
37.	BODEN: erreicht Sitz auf hoher Bank	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 37.

GESAMT DIMENSION B:

Aufgabe	C: KRABELN UND KNIEN	Bewertung
---------	----------------------	-----------

- |  |   |   |   |   |     |
|--|---|---|---|---|-----|
| 38. BL: robt <b>1,80 m</b> vorwärts .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 38. |
| 39. VFST: Gewicht auf Händen und Knien, hält Stellung <b>10</b> Sekunden .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 39. |
| 40. VFST: erreicht freien Sitz .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 40. |
| 41. BL: erreicht Vierfüßlerstand mit Gewicht auf Händen und Knien .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 41. |
| 42. VFST: streckt <b>rechten</b> Arm nach vorne, Hand über Schulterhöhe .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 42. |
| 43. VFST: streckt <b>linken</b> Arm nach vorne, Hand über Schulterhöhe .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 43. |
| 44. VFST: krabbelt oder hoppelt <b>1,80 m</b> vorwärts .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 44. |
| 45. VFST: krabbelt reziprok <b>1,80 m</b> vorwärts. ....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 45. |
| 46. VFST: krabbelt <b>4</b> Stufen auf Händen und Knien/Füßen nach oben .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 46. |
| 47. VFST: krabbelt <b>4</b> Stufen rückwärts auf Händen und Knien/Füßen nach unten .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 47. |
| 48. SITZ AUF MATTE: erreicht den KST mit Hilfe der Arme, kann sich freihändig<br>10 Sekunden halten. ....                        | 0 | 1 | 2 | 3 | 48. |
| 49. KST: erreicht Einbeinkniestand auf dem rechten Knie mit Hilfe der Arme, hält Stellung<br>freihändig <b>10</b> Sekunden ..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 49. |
| 50. KST: erreicht Einbeinkniestand auf dem linken Knie mit Hilfe der Arme, hält Stellung<br>freihändig <b>10</b> Sekunden .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 50. |
| 51. KST: geht auf Knien freihändig <b>10</b> Schritte vorwärts .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 51. |

GESAMT DIMENSION C:

Aufgabe	D: STEHEN	Bewertung
---------	-----------	-----------

- |  |   |   |   |   |     |
|--|---|---|---|---|-----|
| 52. AUF DEM BODEN: zieht sich an hoher Bank in den STD .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 52. |
| 53. STD: <b>3</b> Sekunden, freihändig .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 53. |
| 54. STD: hält sich mit einer Hand an hoher Bank, <b>rechter</b> Fuß <b>3</b> Sekunden abgehoben .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 54. |
| 55. STD: hält sich mit einer Hand an hoher Bank, <b>linker</b> Fuß <b>3</b> Sekunden abgehoben .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 55. |
| 56. STD: hält sich freihändig <b>20</b> Sekunden .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 56. |
| 57. STD: linker Fuß abgehoben, hält Stellung freihändig <b>10</b> Sekunden .....                       | 0 | 1 | 2 | 3 | 57. |
| 58. STD: rechter Fuß abgehoben, hält Stellung freihändig <b>10</b> Sekunden .....                      | 0 | 1 | 2 | 3 | 58. |
| 59. SITZ AUF NIEDRIGER BANK: erreicht den STD, ohne Hilfe der Arme .....                               | 0 | 1 | 2 | 3 | 59. |
| 60. KST: erreicht STD über Einbeinkniestand auf dem <b>rechten</b> Knie, ohne Hilfe der Arme .....     | 0 | 1 | 2 | 3 | 60. |
| 61. KST: erreicht STD über Einbeinkniestand auf dem <b>linken</b> Knie, ohne Hilfe der Arme .....      | 0 | 1 | 2 | 3 | 61. |
| 62. STD: setzt sich freihändig kontrolliert auf den Boden .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 62. |
| 63. STD: erreicht freihändig die Hocke .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 63. |
| 64. STD: hebt, ohne sich abzustützen, Gegenstand vom Boden auf, kehrt in Ausgangsstellung zurück ..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 64. |

GESAMT DIMENSION D:

Aufgabe E: GEHEN, RENNEN, SPRINGEN

Bewertung

- 65. STD, 2 HÄNDE AN HOHER BANK: geht seitwärts **5** Schritte nach **rechts** .....0  1  2  3  65.
- 66. STD, 2 HÄNDE AN HOHER BANK: geht seitwärts **5** Schritte nach **links** .....0  1  2  3  66.
- 67. STD, AN 2 HÄNDEN GEHALTEN: geht **10** Schritte vorwärts .....0  1  2  3  67.
- 68. STD, AN 1 HAND GEHALTEN: geht **10** Schritte vorwärts .....0  1  2  3  68.
- 69. STD: geht **10** Schritte vorwärts .....0  1  2  3  69.
- 70. STD: geht **10** Schritte vorwärts, stoppt, dreht **180°**, kehrt zurück .....0  1  2  3  70.
- 71. STD: geht **10** Schritte rückwärts .....0  1  2  3  71.
- 72. STD: geht **10** Schritte vorwärts, trägt großes Objekt mit zwei Händen .....0  1  2  3  72.
- 73. STD: geht ohne Unterbrechung **10** Schritte vorwärts zwischen 2 parallelen Linien von **20 cm** Abstand .....0  1  2  3  73.
- 74. STD: geht ohne Unterbrechung auf gerader **2 cm** breiter Linie **10** Schritte vorwärts .....0  1  2  3  74.
- 75. STD: steigt über Stock auf Kniehöhe, mit dem **rechten** Fuß beginnend .....0  1  2  3  75.
- 76. STD: steigt über Stock auf Kniehöhe, mit dem **linken** Fuß beginnend .....0  1  2  3  76.
- 77. STD: rennt **5 m**, stoppt und kehrt zurück .....0  1  2  3  77.
- 78. STD: kickt Ball mit dem **rechten** Fuß. ....0  1  2  3  78.
- 79. STD: kickt Ball mit dem **linken** Fuß .....0  1  2  3  79.
- 80. STD: springt mit beiden Füßen gleichzeitig **30 cm** hoch .....0  1  2  3  80.
- 81. STD: springt mit beiden Füßen gleichzeitig **30 cm** vorwärts .....0  1  2  3  81.
- 82. STD: hüpft auf dem **rechten** Fuß 10 mal innerhalb eines Kreises von **60 cm** Durchmesser .....0  1  2  3  82.
- 83. STD: hüpft auf dem **linken** Fuß 10 mal innerhalb eines Kreises von **60 cm** Durchmesser .....0  1  2  3  83.
- 84. STD, HALT AN EINEM GELÄNDER: geht **4** Stufen nach oben, hält sich an **einem** Geländer, Füße alternierend .....0  1  2  3  84.
- 85. STD, HALT AN EINEM GELÄNDER: geht **4** Stufen nach unten, hält sich an **einem** Geländer, Füße alternierend .....0  1  2  3  85.
- 86. STD: geht **4** Stufen nach oben, Füße alternierend .....0  1  2  3  86.
- 87. STD: geht **4** Stufen nach unten, Füße alternierend .....0  1  2  3  87.
- 88. STD AUF 15 CM HOHER STUFE: springt auf den Boden, beide Füße gleichzeitig abgehoben .....0  1  2  3  88.

GESAMT DIMENSION E:

Hat diese Bewertung die „üblichen“ Fähigkeiten des Kindes wiedergegeben?

Ja  Nein

KOMMENTAR:

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# GMFM

## ZUSAMMENFASSUNG DER BEWERTUNG

<u>DIMENSION</u>	<u>BERECHNUNG DER DIMENSIONEN IN %</u>	<u>ZIELBEREICH</u> <small>bitte markieren mit ✓</small>
A. Liegen und Drehen	$\frac{\text{Gesamt Dimension A}}{51} = \frac{\quad}{51} \times 100 = \quad \%$	A. <input type="checkbox"/>
B. Sitzen	$\frac{\text{Gesamt Dimension B}}{60} = \frac{\quad}{60} \times 100 = \quad \%$	B. <input type="checkbox"/>
C. Krabbeln und Knien	$\frac{\text{Gesamt Dimension C}}{42} = \frac{\quad}{42} \times 100 = \quad \%$	C. <input type="checkbox"/>
D. Stehen	$\frac{\text{Gesamt Dimension D}}{39} = \frac{\quad}{39} \times 100 = \quad \%$	D. <input type="checkbox"/>
E. Gehen, Rennen und Springen	$\frac{\text{Gesamt Dimension E}}{72} = \frac{\quad}{72} \times 100 = \quad \%$	E. <input type="checkbox"/>

**Gesamtwertung** =  $\frac{\% A + \% B + \% C + \% D + \% E}{\text{Gesamtzahl der Dimensionen}}$

=  $\frac{\quad + \quad + \quad + \quad + \quad}{5} = \frac{\quad}{5} = \quad \%$

**Gesamtwertung im Zielbereich** =  $\frac{\text{Summe der \% derjenigen Dimensionen, die als Zielbereich festgelegt wurden}}{\text{Anzahl der Zielbereiche}}$

=  $\frac{\quad}{\quad} = \quad \%$

## BEWERTUNG MIT HILFSMITTELN/ORTHESEN

Markieren Sie unten (✓), welche Hilfsmittel/Orthesen benutzt wurden und in welcher Dimension diese jeweils erstmals angelegt wurden. (Es sind durchaus mehrere Hilfsmittel/Orthesen möglich).

Hilfsmittel	Dimension		Orthese	Dimension
Anterior Walker .....	<input type="checkbox"/> _____		Hüftorthese .....	<input type="checkbox"/> _____
Posterior Walker .....	<input type="checkbox"/> _____		Knieorthese .....	<input type="checkbox"/> _____
Achselstützen .....	<input type="checkbox"/> _____		Sprunggelenkorthese .....	<input type="checkbox"/> _____
Unterarmgehstützen .....	<input type="checkbox"/> _____		Schuheinlagen .....	<input type="checkbox"/> _____
Vierpunktstützen .....	<input type="checkbox"/> _____		Schuhe .....	<input type="checkbox"/> _____
Gehstock .....	<input type="checkbox"/> _____		Keine .....	<input type="checkbox"/> _____
Keine .....	<input type="checkbox"/> _____		Andere _____ <small>(bitte ausführen)</small>	<input type="checkbox"/> _____
Andere _____ <small>(bitte ausführen)</small>	<input type="checkbox"/> _____			

## ZUSAMMENFASSUNG DER BEWERTUNG MIT HILFSMITTELN/ORTHESEN

<u>DIMENSION</u>	<u>BERECHNUNG DER DIMENSIONEN IN %</u>	<u>ZIELBEREICH</u> <small>bitte markieren mit ✓</small>
A. Liegen und Drehen	$\frac{\text{Gesamt Dimension A}}{51} = \frac{\quad}{51} \times 100 = \quad \%$	A. <input type="checkbox"/>
B. Sitzen	$\frac{\text{Gesamt Dimension B}}{60} = \frac{\quad}{60} \times 100 = \quad \%$	B. <input type="checkbox"/>
C. Krabbeln und Knien	$\frac{\text{Gesamt Dimension C}}{42} = \frac{\quad}{42} \times 100 = \quad \%$	C. <input type="checkbox"/>
D. Stehen	$\frac{\text{Gesamt Dimension D}}{39} = \frac{\quad}{39} \times 100 = \quad \%$	D. <input type="checkbox"/>
E. Gehen, Rennen und Springen	$\frac{\text{Gesamt Dimension E}}{72} = \frac{\quad}{72} \times 100 = \quad \%$	E. <input type="checkbox"/>
<b>Gesamtwertung</b>	$= \frac{\% A + \% B + \% C + \% D + \% E}{\text{Gesamtzahl der Dimensionen}}$ $= \frac{\quad + \quad + \quad + \quad + \quad}{5} = \frac{\quad}{5} = \quad \%$	
<b>Gesamtwertung im Zielbereich</b>	$= \frac{\text{Summe der \% derjenigen Dimensionen, die als Zielbereich festgelegt wurden}}{\text{Anzahl der Zielbereiche}}$ $= \frac{\quad}{\quad} = \quad \%$	

## **Anhang 2**

## Notes

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because of:

- EITHER a single result with a wide Confidence Interval (such that, for example, an ARR in an RCT is not statistically significant but whose confidence intervals fail to exclude clinically important benefit or harm)
- OR a Systematic Review with troublesome (and statistically significant) heterogeneity.
- Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.
†	Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems which lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
‡	See note #2 for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.
§§	By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.
††	An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis.
‡‡	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
†††	Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study.
††††	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'.
***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
****	Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (eg 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic)

## Grades of Recommendation

<b>A</b>	consistent level 1 studies
<b>B</b>	consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
<b>C</b>	level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
<b>D</b>	level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

"Extrapolations" are where data is used in a situation which has potentially clinically important differences than the original study situation.

## Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001)

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡)	Individual inception cohort study with ≥ 80% follow-up; CDR† validated in a single population	Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence, and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNout††	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses ††††
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good††† reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

**Tabelle: Evidenzkriterien nach Sackett et al. 2001**

Studien	Publikation	Studien-design	placebo-kontrolliert	verdeckte Auswertung	follow up >=80%	Ergebnisdarstellung mit Konfidenzintervallen	Evidenzstufen				
							I	II	III	IV	V
1 Yang et al.	1999	CT	nein	nein	n.b.	nein					1
2 Flett et al.	1999	RCT	nein	ja	>80%	nein	1				
3 Mall et al.	1999	CS	/	nein	>80%	nein					1
4 Ubhi et al.	2000	RCT	ja	ja	>80%	nein	1				
5 Love et al.	2001	RCT	nein	nein	>80%	ja	1				
6 Fattal et al.	2001	CS	/	nein	>80%	nein					1
7 Linder et al.	2001	CS	/	nein	>80%	nein					1
8 Boyd et al.	2001	RCT	nein	ja	>80%	ja	1				
9 Paolicelli et al.	2001	CS	/	nein	>80%	nein					1
10 Slawek et al.	2002	CS	/	nein	n.b.	nein					1
11 Reddihough et al.	2002	RCT	nein	ja	80%	nein	1				
12 Baker et al.	2002	RCT	ja	ja	>80%	ja	1				
13 Rosenbloom et al.	2003	RCT	ja	ja	>80%	ja	1				
14 Kanovsky et al.	2004	RCT	ja	ja	>80%	nein	1				
			4	7		4	8				6

**Arbeitstabelle: Analyseergebnis der Einzelstudien**

n.b. = nicht beurteilbar

RCT=randomised controlled trial

CS=case controll study (einfache Beobachtungsstudie, vorher-nachher Design)

CT= controlled trial (nicht randomisiert)

## **Anhang 3**

## Critical Review Form - Quantitative Studies

© Law, M., Stewart, D., Pollock, N., Letts, L., Bosch, J., & Westmorland, M., 1998  
McMaster University

### CITATION:


### Comments

<b>STUDY PURPOSE:</b> Was the purpose stated clearly? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	Outline the purpose of the study. How does the study apply to occupational therapy and/or your research question?
<b>LITERATURE:</b> Was relevant background literature reviewed? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	Describe the justification of the need for this study.
<b>DESIGN:</b> <input type="radio"/> randomized (RCT) <input type="radio"/> cohort <input type="radio"/> single case design <input type="radio"/> before and after <input type="radio"/> case-control <input type="radio"/> cross-sectional <input type="radio"/> case study	Describe the study design. Was the design appropriate for the study question? (e.g., for knowledge level about this issue, outcomes, ethical issues, etc.)  Specify any biases that may have been operating and the direction of their influence on the results.

**Comments**

<p><b>SAMPLE:</b> N =</p> <p>Was the sample described in detail?  <input type="radio"/> Yes  <input type="radio"/> No</p> <p>Was sample size justified?  <input type="radio"/> Yes  <input type="radio"/> No  <input type="radio"/> N/A</p>	<p>Sampling (who; characteristics; how many; how was sampling done?) If more than one group, was there similarity between the groups?</p> <p>Describe ethics procedures. Was informed consent obtained?</p>				
<p><b>OUTCOMES:</b></p> <p>Were the outcome measures reliable?  <input type="radio"/> Yes  <input type="radio"/> No  <input type="radio"/> Not addressed</p> <p>Were the outcome measures valid?  <input type="radio"/> Yes  <input type="radio"/> No  <input type="radio"/> Not addressed</p>	<p>Specify the frequency of outcome measurement (i.e., pre, post, follow-up)</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:60%; border-right: 1px dashed black;">Outcome areas (e.g., self-care, productivity, leisure).</td> <td>List measures used.</td> </tr> <tr> <td style="height: 100px;"></td> <td></td> </tr> </table>	Outcome areas (e.g., self-care, productivity, leisure).	List measures used.		
Outcome areas (e.g., self-care, productivity, leisure).	List measures used.				
<p><b>INTERVENTION:</b> Intervention was described in detail?  <input type="radio"/> Yes  <input type="radio"/> No  <input type="radio"/> Not addressed</p> <p>Contamination was avoided?  <input type="radio"/> Yes  <input type="radio"/> No  <input type="radio"/> Not addressed  <input type="radio"/> N/A</p> <p>Cointervention was avoided?  <input type="radio"/> Yes  <input type="radio"/> No  <input type="radio"/> Not addressed  <input type="radio"/> N/A</p>	<p>Provide a short description of the intervention (focus, who delivered it, how often, setting). Could the intervention be replicated in occupational therapy practice?</p>				



## CONSORT- Checkliste

In Anlehnung an Moher 2001; in Antes et al. 2003; S.73

<b>Publikation</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Seite</b>
<b>TITEL</b>		
<b>ERSCHEINUNGSJAHR</b>		
<b>ART DES ARTIKELS</b>		
<b>WISS. HINTERGRUND/BEGRÜNDUNG</b>		
<b>METHODEN</b>		
Pb (beschreiben;N)		
Intervention		
Ziele /Zielkriterien		
Fallzahlbestimmung		
Powerberechnung		
Randomisierungsverfahren		
Verblindung		
<b>ERGEBNISSE</b>		
Ein-und Ausschlüsse		
Aufnahme/Rekrutierung		
Patientencharakteristika		
Intention-to- treat		
Ergebnisse und Schätzmethoden		
Zusätzliche Analysen		
Unerwünschte Wirkung		
<b>DISKUSSION</b>		
Interpretation		
Generalisierbarkeit		
Bewertung der Evidenz		
Kritik		

## **Danken**

möchte ich zu allererst ganz herzlich Prof. Dr. Florian Heinen, der mir diese Arbeit ermöglichte und mir sehr motivierend zur Seite stand.

Ferner gilt mein Dank PD Dr. Steffen Berweck für die Mitbetreuung und Begutachtung sowie Frau Riebler für die freundlichen Vermittlungen.

Besonders danke ich Margot Neiber, Dr. Andrea Hasse und meinem Mann Michael sowie meiner Mutter für das Korrekturlesen und die anregenden Diskussionen.

Louisa danke ich, dass sie immer wieder geduldig gewartet hat, bis ich wieder Zeit zum spielen hatte und hoffe, dass sie irgendwann verstehen kann, warum diese Arbeit für mich wichtig war.

## **Erklärung**

Ich versichere hiermit, dass ich die anliegende Arbeit mit dem Thema:

**Stellenwert der Gross Motor Function Measure**

**(GMFM, Russell et al. 1989)**

**in der Botulinum-Toxin-A-Therapieevaluation**

Selbständig verfasst und keine Hilfsmittel als die angegebenen benutzt habe. Die Stellen, die anderen Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, habe ich in jedem einzelnen Fall durch Angaben der Quelle, auch der benutzten Sekundärliteratur, als Entlehnung kenntlich gemacht.

Traunstein, den 18.01.2009

Anette Hasse

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Anette Hasse  
Geburtsdatum: 26.03.1966  
Geburtsort: Lauterbach/Hessen  
Nationalität: deutsch  
Anschrift: Weckerlestraße 15  
83278 Traunstein

### Schulischer Werdegang:

1972 - 1976 Grundschole Lauterbach  
1976 - 1977 Realschole Lauterbach  
1977 - 1986 Alexander v. Humboldt Gymnasium Lauterbach  
Abitur am 5.06.1986

### Studium:

1986 - 1996 Studium der Psychologie Philipps-Universität Marburg  
Diplom  
1989 - 2000 Studium der Humanmedizin Philipps-Universität  
Marburg und Ludwig Maximilians-Universität München  
III. Staatsexamen

### Beruflicher Werdegang:

1996 - 1998 Psychologin im Kinderzentrum München  
Approbation Kinder- und Jugendlichen  
Psychotherapeutin  
1998 - 1998 Psychologin im Heilpädagogischen Hort, Kinderhaus Kai  
in Germering  
1998 - 1999 Psychologin am Sozialpädiatrischen Zentrum in  
Traunstein  
2001 - 2002 Ärztin im Praktikum Abteilung für Pädiatrie im  
Kreisklinikum Traunstein  
Approbation  
2002 - 2004 Assistenzärztin in der Abteilung für Pädiatrie im  
Kreisklinikum Traunstein  
2004 - 2005 Elternzeit  
Ab 2005 Ärztin am Sozialpädiatrischen Zentrum in Traunstein