

**Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Professor Dr. med. Christoph Klein**

**Unizentrische Kohortenstudie zum integrativen Therapiekonzept bei Kindern  
mit bilateral spastischer Cerebralparese unter besonderer Berücksichtigung  
der Adhärenz zu der Behandlung mit Botulinumtoxin**

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

vorgelegt von Kathrin Hinterstoißer  
aus Berchtesgaden

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. med. Florian Heinen
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. Martin Weigl Priv. Doz. Dr. med. Aurelia Peraud
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. A. Sebastian Schröder
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	14.11.2013

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>CEREBRALPARESEN</b> .....	<b>1</b>
1.1.1	Definition, Epidemiologie und Ätiologie .....	1
1.1.2	Einteilung der Cerebralparese .....	2
1.1.3	Pathophysiologie, Klinik, Komplikationen und Diagnostik .....	3
<b>1.2</b>	<b>EINGLIEDERUNG DER BOTULINUMTOXIN-BEHANDLUNG IN DAS INTEGRATIVE THERAPIEKONZEPT</b> .....	<b>5</b>
1.2.1	Funktionelle Therapien und Hilfsmittel .....	7
1.2.2	Tonus-reduzierende Medikation .....	7
1.2.3	Operationen .....	7
<b>1.3</b>	<b>BOTULINUMTOXIN BEI KINDERN MIT CEREBRALPARESE</b> .....	<b>8</b>
1.3.1	Wirkweise, Indikationen und Kontraindikationen .....	8
1.3.2	Injektionstechnik, Analgosedierung und Dosierung .....	10
1.3.3	Therapieerfolg, Therapieziele und Therapieevaluation .....	11
1.3.4	Sicherheit, Nebenwirkungen und Therapieversagen .....	13
1.3.5	Langzeiteffekt und Adhärenz zu der Behandlung mit Botulinumtoxin .....	15
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN</b> .....	<b>21</b>
<b>3.1</b>	<b>PATIENTEN</b> .....	<b>21</b>
<b>3.2</b>	<b>METHODEN</b> .....	<b>22</b>
3.2.1	Voruntersuchung .....	22
3.2.2	Behandlung mit Botulinumtoxin .....	22
3.2.3	Nachuntersuchung .....	23
<b>3.3</b>	<b>DATENBEARBEITUNG UND STATISTISCHE ANALYSE</b> .....	<b>23</b>
3.3.1	Grundlagen der Datenerfassung und -bearbeitung .....	23
3.3.2	Statistische Auswertung .....	25
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>29</b>
<b>4.1</b>	<b>BESCHREIBUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS</b> .....	<b>29</b>
<b>4.2</b>	<b>INTEGRATIVES THERAPIEKONZEPT</b> .....	<b>30</b>
4.2.1	Funktionelle Therapien .....	30
4.2.2	Hilfsmittelversorgung .....	31
4.2.3	Orale Medikation .....	31
4.2.4	Operative Behandlung .....	32
<b>4.3</b>	<b>BEHANDLUNG MIT BOTULINUMTOXIN</b> .....	<b>33</b>

4.3.1	Dosierung und Anzahl behandelter Muskeln .....	33
4.3.2	Behandlungsdauer, Re-Injektionsintervall und Sessions/Jahr .....	36
4.3.3	Therapieerfolg anhand der Goal Attainment Scale .....	38
4.3.4	Sicherheit und unerwünschte Wirkungen .....	40
<b>4.4</b>	<b>ADHÄRENZ ZUR BEHANDLUNG MIT BOTULINUMTOXIN.....</b>	<b>42</b>
4.4.1	Eigenschaften der Kinder und Adhärenz .....	43
4.4.2	Operative Versorgung und Adhärenz .....	44
4.4.3	Dosierung bzw. Anzahl behandelter Muskeln und Adhärenz .....	45
4.4.4	Unerwünschte Wirkungen und Adhärenz .....	49
4.4.5	Therapieerfolg und Adhärenz .....	50
4.4.6	Gründe für den Therapieabbruch .....	53
<b>5</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>55</b>
<b>5.1</b>	<b>PATIENTENKOLLEKTIV .....</b>	<b>55</b>
<b>5.2</b>	<b>INTEGRATIVES THERAPIEKONZEPT .....</b>	<b>55</b>
5.2.1	Funktionelle Therapien .....	56
5.2.2	Hilfsmittelversorgung .....	57
5.2.3	Orale Medikation.....	57
5.2.4	Operative Behandlung .....	58
<b>5.3</b>	<b>BEHANDLUNG MIT BOTULINUMTOXIN .....</b>	<b>58</b>
5.3.1	Dosierung und Anzahl behandelter Muskeln .....	59
5.3.2	Behandlungsdauer, Re-Injektionsintervall und Sessions/Jahr .....	61
5.3.3	Therapieerfolg anhand der Goal Attainment Scale .....	62
5.3.4	Sicherheit und unerwünschte Wirkungen .....	65
<b>5.4</b>	<b>ADHÄRENZ ZUR BEHANDLUNG MIT BOTULINUMTOXIN.....</b>	<b>68</b>
5.4.1	Eigenschaften der Kinder und Adhärenz .....	69
5.4.2	Operative Versorgung und Adhärenz .....	70
5.4.3	Dosierung bzw. Anzahl behandelter Muskeln und Adhärenz .....	71
5.4.4	Unerwünschte Wirkungen und Adhärenz .....	72
5.4.5	Therapieerfolg und Adhärenz .....	72
5.4.6	Gründe für den Therapieabbruch .....	74
<b>5.5</b>	<b>LIMITATIONEN DER STUDIE .....</b>	<b>75</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>79</b>
<b>8</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>85</b>
<b>9</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>87</b>

10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	89
11	ANHANG: DIE KINDER DES PATIENTENKOLLEKTIVS IM ÜBERBLICK.....	91
12	DANKSAGUNG.....	97



# 1 Einleitung

## 1.1 Cerebralpareesen

### 1.1.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Cerebralpareesen (CP) beschreiben eine heterogene Gruppe von Bewegungs- und Haltungsstörungen, welche durch eine nicht progrediente Schädigung des sich in Entwicklung befindlichen fetalen oder frühkindlichen Gehirns entstehen und das Kind in seiner Aktivität einschränken. Abhängig vom Zeitpunkt der Schädigung resultieren typische Läsionsmuster im Gehirn: im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft entstehen Fehlentwicklungen, im frühen dritten Trimenon eine Periventriculäre Leukomalazie (PVL) oder intraventriculäre Blutungen, im späten dritten Trimenon kortikal-subkortikale und tiefe Läsionen der grauen Substanz (1). Die Bewegungsstörungen treten oft zusammen mit Epilepsien, Störungen der Sinneswahrnehmung und Aufmerksamkeit, Auffälligkeiten in Kommunikation und Verhalten sowie in Verbindung mit kognitiven Beeinträchtigungen auf (2).

Mit einer Prävalenz von 2-3/1000 Lebendgeburten sind Cerebralpareesen bei Kindern der häufigste Grund für spastische Bewegungsstörungen (1). Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht, wie bei Mehrlings- und Frühgeburten, haben ein größeres Risiko zu erkranken (1, 3). Nachdem die Prävalenz der CP Anfang der 1980er unter anderem aufgrund der verbesserten Intensivpflege Frühgeborener stark zunahm, ist sie mittlerweile in Europa und Nordamerika bei Kindern mit sehr niedrigem Geburtsgewicht wieder rückläufig (4-6). So konnte in einer schwedischen Studie eine Abnahme der Prävalenz und des Schweregrades der bilateral spastischen CP sowohl bei den Früh- als auch bei den Reifgeborenen verzeichnet werden (7).

Cerebralpareesen können ihren Ursprung pränatal, perinatal oder postnatal haben. Zu den häufigsten Risikofaktoren zählen Frühgeburtslichkeit, niedriges Geburtsgewicht, Asphyxie während der Geburt, intrauterine Exposition gegenüber mütterlichen Infektionen, Fieber der Mutter während der Entbindung, Mehrlingsschwangerschaften, Gerinnungsstörungen und ischämische Insulte der Feten oder Neugeborenen sowie Schilddrüsenerkrankungen der Mütter (8-10). In letzter Zeit werden vermehrt genetische Einflussfaktoren diskutiert. Verschiedene genetische Varianten sollen die Anfälligkeit gegenüber diesen Risikofaktoren beeinflussen (11, 12). Außerdem wurden sechs Gene identifiziert, bei deren Störung das klinische Bild einer CP resultieren kann (8).

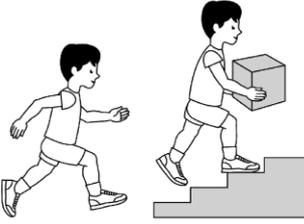
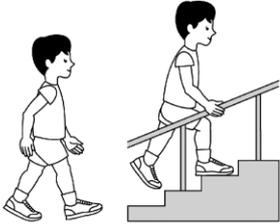
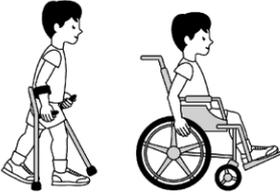
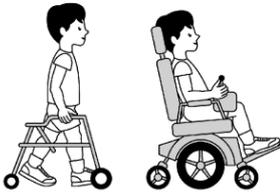
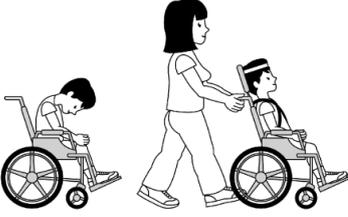
## 1.1.2 Einteilung der Cerebralparese

Die CP wird nach vorherrschenden Symptomen und anatomischen Gesichtspunkten in verschiedene Subtypen eingeteilt (siehe Tab.1).

<p><b><u>Spastische Cerebralparese (70-80%):</u></b> Charakterisiert durch mindestens zwei der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- abnormale Haltungs- und Bewegungsmuster</li><li>- erhöhter Tonus (nicht notwendigerweise konstant)</li><li>- pathologische Reflexe (Hyperreflexie und/oder Pyramidenbahnzeichen)</li></ul> <p><b>bilaterale Form:</b> Extremitäten beider Körperhälften betroffen <b>unilaterale Form:</b> Extremitäten einer Körperhälfte betroffen</p>
<p><b><u>Dyskinetische Cerebralparese (10-20%):</u></b> Charakterisiert durch folgende zwei Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- abnormale Haltungs- und Bewegungsmuster</li><li>- unwillkürliche, unkontrollierte, wiederkehrende und gelegentlich stereotype Bewegungen</li></ul> <p><b>dystone Form:</b> Hypokinesie und Hypertonie <b>choreo-athetoide Form:</b> Hyperkinesie und Hypotonie</p>
<p><b><u>Ataktische Cerebralparese (5-10%):</u></b> Charakterisiert durch folgende zwei Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- abnormale Haltungs- und Bewegungsmuster</li><li>- Verlust geregelter Muskelkoordination (Bewegungsausführung mit abnormaler Kraft, Rhythmus und Genauigkeit)</li></ul>

Tab. 1: Klassifikation der Cerebralparese (10, 13)

Neben dieser Klassifikation der CP ist vor allem die Einteilung nach dem Schweregrad von Bedeutung. Hier steht das sog. Gross Motor Function Classification System (GMFCS) zur Verfügung (siehe Tab. 2). Dieses standardisierte und international verwendbare Klassifikationssystem von Palisano et al. ist einfach und schnell anzuwenden, reliabel und valide. Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre werden getrennt nach verschiedenen Altersstufen anhand ihrer allgemeinen motorischen Fertigkeiten einer von fünf Gruppen zugeteilt. Dabei werden die aktuellen alltäglichen motorischen Fähigkeiten und nicht die bestmöglichen Leistungen der Kinder beurteilt. Durch die Einstufung des Kindes in das GMFCS Klassifikationssystem wird die Auswahl einer angemessenen Therapieoption erleichtert und es können prognostische Aussagen bezüglich der motorischen Entwicklung der Kinder gemacht werden (14-17).

	<p><b>Level 1</b></p> <p>Gehen drinnen und draußen sowie Treppensteigen ohne Einschränkung möglich</p> <p>Motorische Fähigkeiten wie Laufen und Springen vorhanden, mit Einschränkungen bei Geschwindigkeit, Balance und Koordination</p>
	<p><b>Level 2</b></p> <p>Gehen drinnen und draußen sowie Treppensteigen mit Festhalten am Geländer möglich</p> <p>Einschränkungen beim Gehen auf unebenen Flächen, bei Gefälle, in Menschenmengen und bei begrenztem Raum; im Freien sowie in der Gesellschaft werden teils Gehhilfen bzw. auf langen Distanzen Rollstühle benötigt</p>
	<p><b>Level 3</b></p> <p>Gehen drinnen und draußen auf ebener Fläche mit Hilfsmitteln möglich; Treppensteigen mit Festhalten eventuell möglich</p> <p>Eigenständige Fortbewegung mit Rollstühlen möglich, bei längeren Strecken oder auf unebenem Untergrund müssen diese geschoben werden; motorische Einschränkungen erfordern teils Anpassungen (inklusive Rollstühle), um an Aktivitäten/Sport teilnehmen zu können</p>
	<p><b>Level 4</b></p> <p>Manuelle bzw. automatische Rollstühle sind meist für die Fortbewegung in der Schule, zu Hause und in der Öffentlichkeit notwendig</p> <p>Gehen kurzer Strecken mit Hilfsmitteln möglich</p>
	<p><b>Level 5</b></p> <p>Schwierigkeiten bei willkürlicher Bewegungskontrolle sowie Kopf- und Körperhaltung gegen die Schwerkraft</p> <p>Einschränkungen in allen Bereichen der motorischen Fähigkeiten</p> <p>Selbstständige Fortbewegung kann lediglich durch automatische Rollstühle mit vielen Anpassungen erreicht werden</p>

Tab. 2: Revised and Expanded Gross Motor Classification System für Kinder und Jugendliche (6-18 Jahre) (15-18)

### 1.1.3 Pathophysiologie, Klinik, Komplikationen und Diagnostik

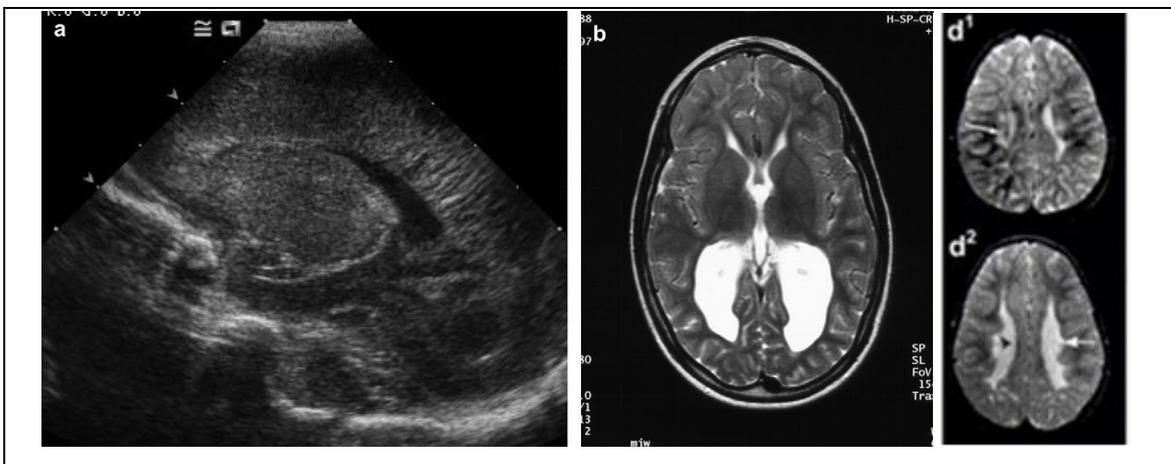
Bei der Läsion des ersten Motoneurons entsteht das sogenannte Upper Motor Neuron (UMN) Syndrom, welches sowohl aus positiven als auch aus negativen Merkmalen besteht. Zu den negativen Merkmalen des UMN Syndroms zählen Muskelschwäche, Ermüdung sowie Beeinträchtigung von Koordination, Muskelkontrolle und Bewegungsplanung. Die Spastizität, welche mit mehr als zwei Dritteln den dominierenden klinischen Anteil bei Kindern mit CP ausmacht, gehört zusammen mit hyperaktiven Sehnenreflexen, Klonus- und Beugespasmen zu

den positiven Merkmalen dieses Upper Motor Neuron Syndroms. Sie ist klinisch definiert als eine Hypertonie, bei der zumindest eines der folgenden Merkmale zutrifft: Entweder, der Widerstand gegen passive Bewegung erhöht sich, je schneller gedehnt wird und variiert mit der Richtung, in welcher der Untersucher das Gelenk bewegt; oder der Widerstand gegen passive Bewegung steigt ab einer bestimmten Geschwindigkeit bzw. einem gewissen Gelenkwinkel stark an (s.u.) (10, 19, 20). Die bei Spastizität zentral erhöhte Erregbarkeit im Rückenmark führt zu einer Verstärkung spinaler Reflexe. Es kommt zur Entstehung des tonischen Dehnungsreflexes, welchen der Untersucher als einen erhöhten Widerstand bei passiver Muskeldehnung wahrnimmt (21). Ein klinisches Zeichen der Spastizität ist das sog. „Taschenmesserphänomen“. Dieses ist darauf zurückzuführen, dass der durch Spastizität ausgelöste tonische Dehnungsreflex nicht nur geschwindigkeits- sondern auch längenabhängig ist. An dem Punkt, an dem die Geschwindigkeit der Dehnung zu langsam wird und der Muskel sehr lang ist, lässt deshalb der bei gleichmäßiger passiver Bewegung auftretende Widerstand plötzlich nach (21). Außerdem äußert sich Spastizität durch einen bei schneller passiver Dehnung plötzlich auftretenden Widerstand, den sogenannten „catch“, welcher oft von einem anhaltenden Konus gefolgt wird. Von Spastizität betroffen sind vor allem die Flexoren, Adduktoren und Innenrotatoren (19). Dadurch zeigt sich an der oberen Extremität typischerweise eine Innenrotation und Adduktion des Oberarms, eine Pronation des Unterarms, Beugung im Ellenbogen, Handgelenk und in den Fingern sowie ein eingeschlagener Daumen. An der unteren Extremität bewirkt die Spastizität eine Hüftadduktion und -flexion, Beugung im Kniegelenk und in den Zehen, Spitzfußstellung und Valgusstellung des Hinterfußes. Verschiedene pathologische Gangbilder wie der Zehenspitzenengang (pes equinus), der Kauergang (crouch gait) und der Scherengang (scissored gait) sind die Folge (6).

Zu den ersten klinischen Symptomen von Kindern mit CP gehören Schwierigkeiten beim Schlucken und gering ausgeprägte oromotorische Fähigkeiten in der Neonatalperiode. In den ersten Lebensmonaten fallen die Kinder dadurch auf, dass sie die Meilensteine der motorischen Entwicklung meist verspätet oder gar nicht erreichen. Ein Persistieren von Primitivreflexen, das Auftreten von pathologischen Reflexen und die fehlende Entwicklung von Schutzreflexen sowie abnorme Bewegungsmuster oder ein Fehlen von Spontanbewegungen sind ebenfalls typisch (22, 23). Auch wenn es sich bei der CP definitionsgemäß um eine nicht progrediente Läsion im Gehirn handelt, kommt es als Folge des Primärdefektes im Laufe der Zeit zu fortschreitenden muskuloskelettalen Veränderungen (24). Die durch die Spastizität verursachte Muskelschwäche führt in vielen Fällen unter anderem über Immobilisation zu einer Verkürzung des Muskels. Dadurch kann es zu Muskel- und Gelenkkontrakturen, Torsionsdeformitäten der Knochen und Instabilität in den Gelenken kommen (21, 25). Weitere mit der spastischen CP assoziierte

muskuloskelettale Komplikationen sind (Sub-)Luxation des Hüftgelenks, damit verbundene Schmerzen, Schwierigkeiten bei Hygiene und Pflege des Patienten sowie Fehlstellungen der Wirbelsäule, wie z.B. Skoliose und Kyphose (6, 26).

Für die Diagnosestellung sind vor allem das klinische Bild, die Art der Symptomentwicklung, eine ausführliche Familien- sowie Geburtsanamnese und eine körperliche Untersuchung entscheidend. Diverse metabolische und neurodegenerative Erkrankungen können bei langsam progredientem Verlauf eine CP vortäuschen und müssen von dieser nicht zuletzt deshalb abgegrenzt werden, da sie teilweise in ihrem Verlauf aufzuhalten und therapierbar sind. Technische Verfahren wie Labortests oder Bildgebung durch Ultraschall und Magnetresonanztomographie sind hierfür von großer Bedeutung (siehe Abb. 1) (10, 27-29).

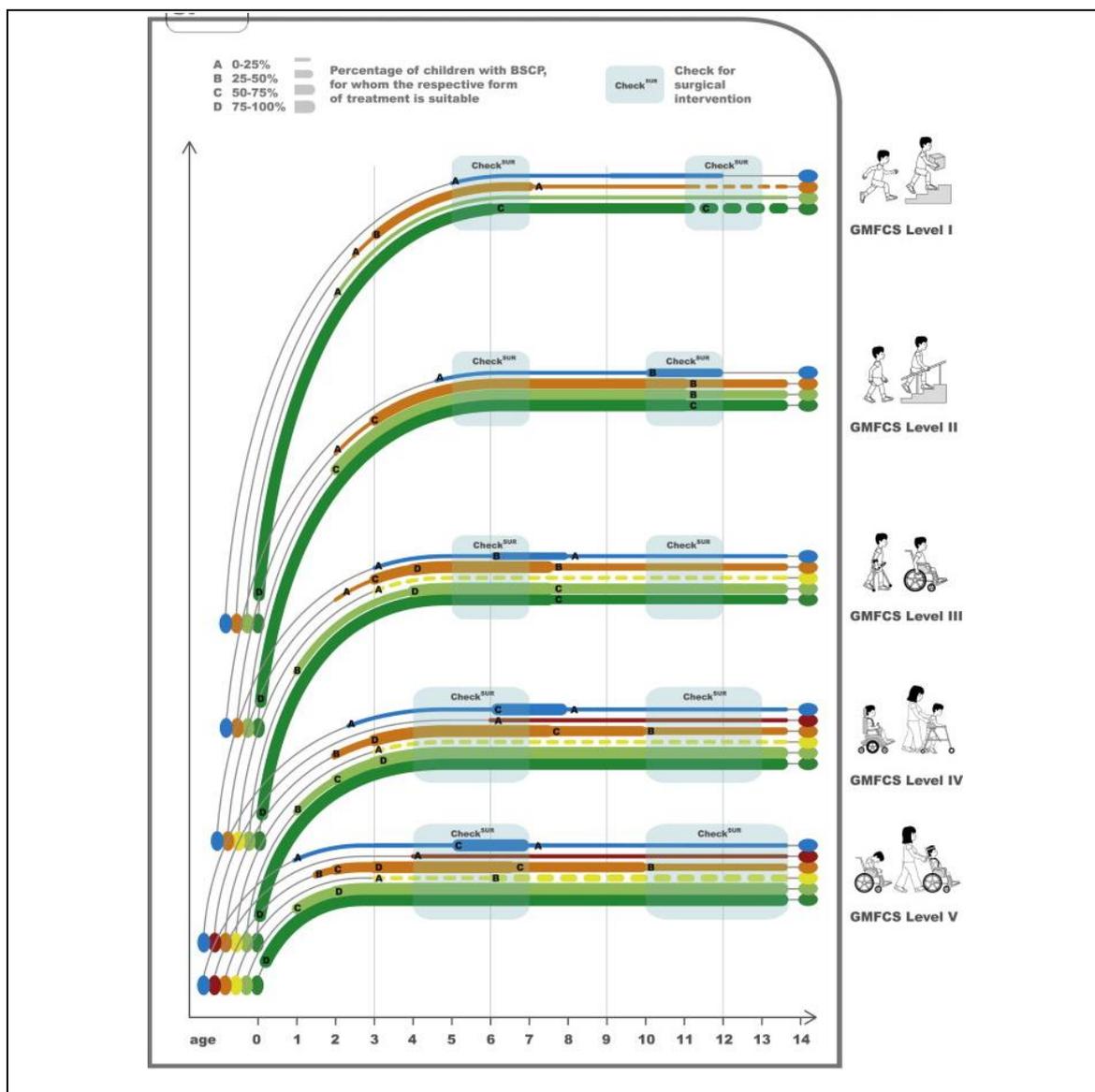


**Abb. 1:** Bildgebung bei PVL: (a) Parasagittales kraniales Ultraschall-Bild; und (b) axiales T2-gewichtetes MRT-Bild bei ehemaligem Frühgeborenen: Verlust der weißen Substanz um die Hinterhörner der Seitenventrikel, aus (30); (d<sup>1</sup>) MRT: milde Form der PVL mit periventrikulärer Gliose, ohne Verlust der weißen Substanz; (d<sup>2</sup>) MRT: ausgeprägte Form mit Vergrößerung der Seitenventrikel nach Verlust der periventrikulären weißen Substanz, mit periventrikulärer Gliose, aus (28).

## 1.2 Eingliederung der Botulinumtoxin-Behandlung in das integrative Therapiekonzept

In der Pädiatrie gilt die Spastizität im Rahmen einer CP als wichtigste Indikation für Botulinumtoxin, hierfür steht das Medikament seit 1988 als Behandlungsoption zur Verfügung (6, 31). Um bei der Behandlung der Spastizität einen optimalen Therapieerfolg zu erreichen, sollte die intramuskuläre Injektion von Botulinumtoxin im Rahmen eines multimodalen Konzeptes mit anderen Therapieansätzen kombiniert werden. Dadurch werden einerseits Wirkungsintensität und Wirkdauer von Botulinumtoxin gesteigert, andererseits ist eine Kombinationstherapie oft unabdingbar, um die erlangte Tonussenkung in einen für den Patienten alltagsrelevanten therapeutischen Nutzen umzusetzen (1, 32, 33). Aufgrund der verschiedenen Ausprägungen der CP ist es wichtig, für jedes Kind einen individualisierten Therapieplan zu erstellen. Dabei müssen

Faktoren wie Alter, Gewicht, Ernährungszustand, Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung, Begleiterkrankungen, aktueller Funktionszustand und Prognose des Kindes sowie Geschwindigkeit des Fortschreitens der muskuloskelettalen Verformungen und die Behandlungsziele der Eltern und des Patienten berücksichtigt werden. Dieser komplexe Therapieplan erfordert ein multidisziplinäres Team aus Ärzten und verschiedenen Therapeuten. Neben Botulinumtoxin stehen für die Behandlung von Kindern mit CP medikamentöse, nicht medikamentöse und operative Maßnahmen zur Verfügung. Um späteren Komplikationen wie Kontrakturen oder Knochendeformitäten entgegenzuwirken, sollte mit der Therapie frühzeitig ab Diagnosestellung, spätestens im zweiten Lebensjahr, begonnen werden (6, 25). Abb. 2 gibt einen Überblick über die aktuellen Empfehlungen bezüglich der Therapie von Kindern mit CP abhängig vom Schweregrad der Erkrankung.



**Abb. 2:** Therapiekurven CP-Motorik bei Kindern mit bilateral spastischer CP mit Darstellung der interdisziplinären Therapiemöglichkeiten; dunkelgrün=funktionelle Therapien; hellgrün=Orthesen/Hilfsmittel, gelb=orale Medikamente, orange=Botulinumtoxin, rot=intrathekales Baclofen, blau=orthopädische Operationen; aus (1)

### **1.2.1 Funktionelle Therapien und Hilfsmittel**

Funktionelle Therapien wie die Ergotherapie, Physiotherapie und Logopädie haben zum Ziel die motorische Entwicklung zu unterstützen und eine durch Spastizität verursachte Dezentrierung der Gelenke zu verhindern. Sie sollen die Beweglichkeit erhalten oder verbessern, schwache Muskulatur stärken und spastische schwächen. Verschiedenste Techniken und Lehren kommen dabei zum Einsatz, z.B. die Therapie nach Vojta und Bobath, die Hippotherapie, Wassergymnastik oder CIMT (Constraint-Induced Movement Therapy). Orthesen, Therapiegipse und andere Hilfsmittel nehmen einen weiteren wichtigen Stellenwert unter den nicht-medikamentösen Maßnahmen ein. Sie sollen Funktion und Teilnahme an Aktivitäten verbessern und strukturelle Deformierungen vermeiden. Sprung- und andere gelenkübergreifende Orthesen verbessern die Stabilität, beugen Kontrakturen vor und sichern das Bewegungsausmaß. Schienen, vor allem die Nachtlagerungsschiene, sollen die Länge der spastischen Muskeln erhalten. Serielle Gipse hingegen sind eine nicht-operative Methode, um Muskulatur und Sehnen über einen begrenzten Zeitraum intensiv zu dehnen und so zu verlängern. Weitere häufig verordnete Hilfsmittel sind z.B. Rollstühle, Geh- und Stehhilfen und Lagerungs- und Abduktionskeile (z.B. für die Hüftadduktoren) (1, 6, 22).

### **1.2.2 Tonus-reduzierende Medikation**

Eine seltene Behandlungsform für stark betroffenen Patienten (ab GMFCS Level 3-4), bei denen es noch nicht zu Weichteilveränderungen gekommen ist, sind Tonus-reduzierende Medikamente wie Benzodiazepine oder Baclofen (oral oder intrathecal in bis zu 1000-fach geringerer Dosierung): Ihre GABAerge Wirkung verringert den Muskeltonus, wodurch funktionelle Verbesserungen und eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden können. Mögliche Nebenwirkungen wie kognitive Beeinträchtigungen, Sedierung und Toleranzentwicklung limitieren jedoch den Gebrauch (1).

### **1.2.3 Operationen**

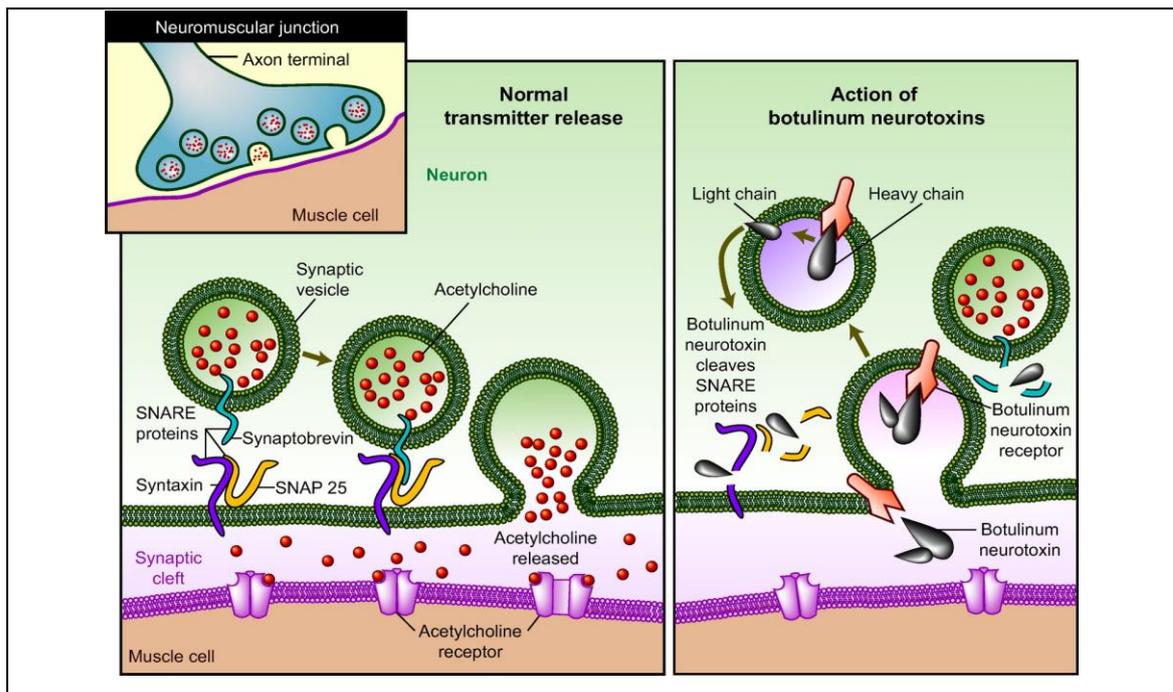
Ein chirurgischer Eingriff ist bei jedem Schweregrad der Erkrankung eine mögliche Therapieoption, bei schwer-betroffenen Kindern sollten operative Verfahren früher erwogen werden. Ein neuropädiatrisch erfahrener Orthopäde spielt bei der Entscheidungsfindung eine entscheidende Rolle. Das Prinzip besteht darin, durch Spastizität verursachte Dezentrierungen an ein oder mehreren Gelenken (Single- bzw. Multi-Level) zu korrigieren und durch Kontrakturen verkürzte Muskeln und Sehnen zu verlängern, um sekundäre Knochendeformationen zu

verhindern. Indikationen stellen Beeinträchtigung der motorischen Entwicklung durch fixierte Deformitäten, Schmerzen, Orthesenintoleranz oder erschwerte Pflege des Patienten dar. Sollte es schon zu irreversiblen Veränderungen an den Knochen gekommen sein, können deren Rekonstruktion und Rotationsosteotomien zu Funktionsverbesserung und Pflegeerleichterung führen. Weitere Verfahren dienen der Prävention oder Korrektur von Hüftluxationen bzw. von Verformungen an der Wirbelsäule. Da durch orthopädische Eingriffe nicht die Spastizität, sondern lediglich die daraus resultierenden strukturellen Veränderungen therapiert werden, können Folgeoperationen notwendig werden. Zu bedenken ist auch, dass orthopädische Operationen irreversibel sind und mit einer erhöhten Morbidität verbunden sein können (1, 25, 34).

### **1.3 Botulinumtoxin bei Kindern mit Cerebralparese**

#### **1.3.1 Wirkweise, Indikationen und Kontraindikationen**

Durch seine hochaffine und hochspezifische Bindung an Botulinumtoxin-Rezeptoren ist das Polypeptid Botulinumtoxin- bezogen auf sein Molekulargewicht- das stärkste Gift auf dieser Erde. Es sind insgesamt sieben immunologisch verschiedene Serotypen A bis G bekannt, welche sich in Eigenschaften wie Wirkungsdauer oder Potenz unterscheiden (35-37). Therapeutisch relevant ist vor allem Botulinumtoxin A, allerdings gewinnen auch die Serotypen B und F bei bestimmten Indikationen und bei Resistenzbildung gegen Typ A immer mehr an Bedeutung (36). Allen Typen gemeinsam ist die temporäre und vollständig reversible Hemmung der cholinergen Transmission sowohl an motorischen Endplatten als auch im vegetativen Nervensystem (siehe Abb. 3) (31, 35, 38). Die klinische Wirkung beginnt nach etwa drei Tagen und hält drei bis sechs Monate an. Die Diskrepanz zu den fokalen strukturellen Veränderungen im Sinne einer bis zu einjährigen Atrophie von neuromuskulären Einheiten in den behandelten Muskeln ist derzeit noch Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen (39, 40).



**Abb. 3:** Wirkmechanismus von Botulinumtoxin (41):

1. Bindung von Botulinumtoxin an hochaffinen Rezeptor der präsynaptischen Membran, 2. Endozytose des Rezeptor-Botulinumtoxin-Komplexes, 3. Translokation der leichten Kette ins Zytosol, 4. Spaltung von SNARE-Proteinen und somit Verhinderung der Fusion von Acetylcholin enthaltenden Vesikeln mit der Plasmamembran

Bei der Injektion von Botulinumtoxin im Rahmen einer CP handelt es sich um ein lokal begrenztes Therapieverfahren einer nicht fokalen Krankheit. Somit können spastische Muskeln dosisabhängig gezielt geschwächt werden. Aus der Wirkdauer des Botulinumtoxins ergeben sich Behandlungsintervalle von 3-12 Monaten, so dass Injektionen 1-3 mal/Jahr stattfinden (1, 33, 42).

Häufige Indikationen für die Behandlung mit Botulinumtoxin stellen an der unteren Extremität der dynamische Spitzfuß (Pes equinus) sowie der Adduktorenspasmus und an der oberen Extremität eine Beugespastik des Hand- und Ellenbogengelenks dar (43). Da jedoch diese typischen spastischen Bewegungsmuster bei der CP selten isoliert auftreten, wird heutzutage oft eine sogenannte Multi-Muskel- oder auch Multi-Level-Therapie genannt durchgeführt. Durch die Injektion von Botulinumtoxin auf mehreren Ebenen wie Hüft-, Knie-, und Sprunggelenk sollen die Gelenke der unteren Extremität optimal zum Rumpf ausgerichtet werden, um dadurch Haltung, Stabilität und Gangbild zu verbessern (1, 32, 44-46). Für die Bewegungseinschränkung der Kinder ist allerdings nicht immer allein die muskuläre Hyperaktivität verantwortlich. Diese kann mit geschwächter Muskulatur und eingeschränkter motorischer Kontrolle oder Koordination einhergehen. In diesem Fall ist auf eine besonders strenge Indikationsstellung zu achten, um eine weitere Funktionsverschlechterung zu verhindern (45). Bei Kindern unter 18 Monaten, fixierten Kontrakturen und generalisierter muskulärer Hypertonie ist die Anwendung von Botulinumtoxin nur in Einzelfällen indiziert (22).

### 1.3.2 Injektionstechnik, Analgosedierung und Dosierung

Für eine Identifikation der gewünschten Muskulatur stehen verschiedene Techniken wie Palpation, EMG oder Elektrostimulation zur Verfügung. Zum Goldstandard für die Injektionskontrolle bei Kindern mit CP hat sich jedoch die Sonographie etabliert: sie ist schmerzlos, nichtinvasiv und meist leicht verfügbar (siehe Abb. 4). Außerdem können Zielmuskeln schnell visuell identifiziert, deren Größe bzw. das Ausmaß der Fibrosierung dargestellt sowie Nachbarstrukturen abgegrenzt werden. Neben der Nadelspitze kann man auch das injizierte Volumen im Muskel erkennen und somit eine zufällige Fehlinjektion ausschließen (1, 31, 33, 47, 48).



**Abb. 4:** links: schematischer Muskelquerschnitt durch den Unterarm: (3) Flexor digitorum superficialis (4) Flexor digitorum profundus; Mitte: sonographisch gesteuerte Botulinumtoxin-Injektion; rechts: sonographische Darstellung der Unterarmmuskeln (mit freundlicher Genehmigung von Berweck, Schröder, Heinen)

Voraussetzung für eine korrekte Platzierung der Nadel und einen guten Therapieeffekt ist ein mit dem Arzt kooperierendes Kind. Der Einstich in Haut und Muskelfaszie, vor allem aber der Volumeneffekt durch Botulinumtoxin, bereiten dem Kind jedoch Schmerzen, die eine korrekte Injektion erschweren. Deshalb sollte diese Prozedur bei keinem Kind ohne entsprechende Analgesie bzw. Sedierung durchgeführt werden. Hierfür stehen verschiedene Medikamente, wie Pethidin, Propofol, Midazolam oder (S-)Ketamin entweder als Einzel- oder Kombinationsmedikamente zur Verfügung (1, 33, 49-53).

Dosisempfehlungen aus früheren Studien und Konsensus basieren auf Expertenmeinungen, da es bezüglich der optimalen Dosierung von Botulinumtoxin keine randomisiert kontrollierten Studien gibt (54). In Deutschland werden für Kinder mit CP zur Behandlung der Spastizität die Botulinumtoxin A Präparate Onabotulinumtoxin A (Botox®) (Allergan Inc., Irvine, CA, USA), Abobotulinumtoxin A (Dysport®) (Ipsen Ltd. Slough, Berkshire, England) und Incobotulinumtoxin A (Xeomin®) (Merz Pharma, Frankfurt am Main, Deutschland) verwendet. Da sich die Präparate der verschiedenen Hersteller bezüglich ihrer biologischen Aktivität unterscheiden, können die

Dosen nicht mithilfe einfacher Konvertierungsfaktoren ineinander umgerechnet werden (1, 33, 36). Die Standardeinheit für die biologische Aktivität von Botulinumtoxin wird als Mouse Unit (MU) bezeichnet. Ein MU ist die Menge an Toxin, woran 50% der Mäuse, bei denen intraperitoneal Botulinumtoxin injiziert wird, sterben (35).

Die Dosis wird berechnet pro Behandlung, pro kg Körpergewicht (KG), pro Muskel, pro Injektionsstelle und pro kg Körpergewicht/Muskel (1). Faktoren, die die Dosisfindung beeinflussen, sind der Schweregrad der Spastizität, die Muskelgröße und -fibrose, Begleiterkrankungen wie Schluckstörungen, der Ernährungszustand des Kindes und Erfahrungen in evtl. vorangegangenen Injektionen (1, 55). Für Patienten mit GMFCS Level 5 sind konservative Dosisempfehlungen ratsam, da diese aufgrund häufig bestehender Begleiterkrankungen besonders anfällig für unerwünschte Wirkungen sind (32, 54). Die Anzahl der behandelten Muskeln richtet sich nach dem klinischen Bild. Verschiedene Gangbilder können nur durch eine Injektion mehrerer Muskeln pro Session adäquat behandelt werden. Bei der Multi-Muskel-Behandlung nimmt die Gesamtdosis bei gleichbleibender Dosis pro Muskel zu, um einer insuffizienten Behandlung einzelner Muskeln zuvorzukommen (1, 33, 56). Im Tiermodell von Shaari et al. fand man heraus, dass neben der Gesamtdosis die Auswahl der Injektionsstellen eine große Rolle für die lokale Effektivität spielt. Injiziert man nah an motorischen Endplatten so können die besten Ergebnisse erzielt werden. Da die motorischen Endplatten meist diffus im Muskel verteilt sind, ist es sinnvoll, die pro Muskel berechnete Dosis auf ein bis vier Injektionsstellen aufzuteilen (33, 57). Des Weiteren konnten Shaari et al. zeigen, dass auch durch Erhöhung des Injektionsvolumens das Ausmaß der durch Botulinumtoxin erzielten Lähmung vergrößert werden kann. Vor allem bei großen Muskeln scheint daher eine Erhöhung des Injektionsvolumens sinnvoll. In klinischen Studien konnten diese Ergebnisse aus einem Tiermodell allerdings noch nicht belegt werden (1, 57, 58).

### **1.3.3 Therapieerfolg, Therapieziele und Therapieevaluation**

Grundsätzlich sollte möglichst früh mit der Behandlung begonnen werden, um das physiologische Entwicklungspotential zur Lokomotion zu nutzen und frühzeitig Kontrakturen entgegenzuwirken. Dadurch können chirurgische Eingriffe verzögert oder reduziert werden (34, 59). Da insbesondere bis zum Ende des Längenwachstums das Risiko für sekundäre strukturelle Veränderungen bestehen bleibt, sollte möglichst langfristig und nachhaltig mit der Therapie fortgefahren werden (32, 60). Bereits bestehende strukturelle Veränderungen des Muskels limitieren die Effektivität der Botulinumtoxin-Behandlung (33, 61). Für einen optimalen Therapieeffekt sind die richtige Auswahl der Patienten, die von einer Injektion profitieren können,

und eine sorgfältige Auswahl der zu behandelnden Muskeln wichtig. Die richtige Injektionstechnik, eine Festlegung von erreichbaren Therapiezielen, die den kognitiven Fähigkeiten des Kindes angepasst sind, und eine geeignete Kombination mit zusätzlichen Therapiemöglichkeiten sind ebenfalls von großer Bedeutung für den Therapieerfolg (33, 62, 63).

Eines der wichtigsten Ziele der Botulinumtoxin-Therapie ist es, viele Meilensteine der motorischen Entwicklung zu erreichen, mit dem Endziel der Vertikalisierung und bestmöglichen Lokomotion der Kinder (32, 64). Bei gehfähigen Kindern soll die Mobilität erhalten und optimiert werden. Nicht-gehfähigen Kindern soll durch die Injektionen ermöglicht werden, das motorische Niveau während der Wachstumsphase zu halten oder sogar zu verbessern (32). Weitere bedeutsame Therapieziele sind Schmerzlinderung, Vermeidung von sekundären strukturellen Veränderungen wie Gelenkkontrakturen oder Hüftluxation, Pflegeerleichterung, Orthesentoleranz sowie die Verminderung von Schlafstörungen. Außerdem stellen Verbesserungen in Transfer, Beweglichkeit und Lagerung der Patienten sowie Verbesserung des optischen Auftretens realistische Behandlungsziele dar (65). Orthopädische Operationen sollen durch den Einsatz von Botulinumtoxin verringert bzw. auf einen späteren und günstigeren Altersabschnitt, meist nach dem sechsten Lebensjahr, verlegt werden (31).

Für die Beurteilung des Therapieeffekts stehen eine Reihe von Evaluationsinstrumenten zur Verfügung, wodurch die Kommunikation unter Therapeuten und Ärzten erleichtert wird:

- 1) Die Gelenkwinkelmessung, ROM (range of motion), kann die passive Gelenkbeweglichkeit nach der Neutral-Null-Methode abbilden, in der aktiven Gelenkbeweglichkeit erhält man zusätzlich einen Eindruck über die selektiven motorischen Fertigkeiten des Patienten (66).
- 2) Die modifizierte Ashworth-Skala (MAS) misst das Ausmaß des muskulären Widerstandes (Tonuszunahme), indem das zu untersuchende Gelenk aus maximaler Flexion mit hoher Geschwindigkeit bis zur maximalen Extension gedehnt wird (20, 67).
- 3) Die modifizierte Tardieu-Skala (MTS) misst die geschwindigkeitsabhängige Komponente der Spastizität, indem das Auftreten eines Catches und Klonus bei schneller versus langsamer Bewegungsausführung verglichen wird (20, 68).
- 4) Die Videodokumentation des Gangbildes und dessen Klassifikation mit Hilfe standardisierter Beurteilungsskalen ermöglichen die Dokumentation und Bewertung des Gangbildes im Verlauf (33, 66, 67, 69).

- 5) Ein einfaches und zuverlässiges Evaluationsinstrument ist die sog. Goal Attainment Scale (GAS) (70). Hiermit können individuelle Therapieziele standardisiert beurteilt werden. Ärzte, Physiotherapeuten und Eltern legen gemeinsam in der Voruntersuchung realistische Therapieziele fest, welche sich auf die Dimensionen der WHO-ICF beziehen können (z.B. Körperfunktion und -struktur, Aktivität oder Partizipation). In der Nachuntersuchung wird der Therapieerfolg mithilfe der fünfstufigen GAS evaluiert. Die Bewertungen -1, -2, 0, 1 und 2 stehen dabei für verschiedene Ausprägungen des Therapieerfolgs bzw. -misserfolgs (siehe Tab. 3) (1, 33, 70). Im Rahmen der Therapieevaluation sollte stets die Indikation für eine weitere Therapie mit Botulinumtoxin überprüft bzw. das Behandlungsschema bezüglich Dosierung und Kombination mit weiteren Therapieformen überarbeitet bzw. gegebenenfalls angepasst werden (65).

Goal Attainment Scale	
-2	Ausgangssituation des Patienten, keine Veränderung
-1	leichte Veränderung, liegt unter dem festgesetzten Therapieziel
0	Erreichen des festgelegten Therapieziels
1	Kind erreicht etwas mehr als das festgelegte Therapieziel
2	Veränderung liegt deutlich über dem festgelegten Therapieziel

Tab. 3: Goal Attainment Scale nach Palisano (70)

Die für die Evaluation des Therapieerfolgs ausgewählten Instrumente sollten bei jeder Therapierunde sowohl in der Vor- als auch Nachuntersuchung angewandt werden. Mithilfe dieser anerkannten und validierten Tests werden ein präziser Informationsaustausch und ein Vergleich verschiedener Therapiekonzepte möglich. Da jedoch kein Evaluationsinstrument alleine alle Fragestellungen darstellen kann, ist eine Kombination verschiedener Tests zu empfehlen (31, 33).

#### 1.3.4 Sicherheit, Nebenwirkungen und Therapieversagen

Bei richtiger Anwendung hat sich die Behandlung mit Botulinumtoxin in den letzten 20 Jahren als ein sicheres und effektives Verfahren bewährt (1, 36). Voraussetzungen sind eine richtige Indikationsstellung, individuelle Aufklärung sowie eine sorgfältig durchgeführte Injektion. Patienten mit GMFCS Level 5 sind besonders anfällig für schwerwiegende Nebenwirkungen,

weshalb für diese Patienten niedrigere Dosisrichtlinien gelten. Dadurch kann auch bei diesen Patienten das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen vermieden werden (1, 31, 32, 36).

Nebenwirkungen bei der Therapie mit Botulinumtoxin sind stets reversibel. Eine Dosisabhängigkeit unerwünschter Ereignisse wird diskutiert, konnte aber bis heute nicht eindeutig belegt werden (1, 31, 33, 55, 71, 72). Man unterscheidet zwischen fokalen, systemischen und prozeduralen Nebenwirkungen. Die am häufigsten beschriebene fokale Nebenwirkung ist eine ausgeprägte Schwäche der injizierten Muskulatur, welche vor allem bei einer Multi-Level-Behandlung zu vorübergehender Instabilität beim Stehen und Gehen führen kann. Schmerz an der Injektionsstelle ist eine weitere mögliche fokale Nebenwirkung (1, 33). Als fokale unerwünschte Fernwirkungen können Blasen- und Darmentleerungsstörungen sowie Augen- und Lidmuskelschwäche auftreten. Im Zusammenhang mit Botulinumtoxin-Injektionen berichtete Schluckstörungen machen vor allem bei Patienten mit vorbestehender Dysphagie besondere Vorsicht notwendig. Da es sich bei der Injektion um eine lokal verabreichte Therapie handelt, sind grippeähnliche Symptome, Fieber, Ptosis, generalisierte Muskelschwäche und Müdigkeit seltene systemische Nebenwirkungen (1, 31). Bis heute konnten weder anaphylaktische Reaktionen noch Todesfälle im Zusammenhang mit Botulinumtoxin-Injektionen nachgewiesen werden (1, 33, 73). Zur Gruppe der prozeduralen Nebenwirkungen zählen Komplikationen im Zusammenhang mit der Analgosedierung sowie Hämatome an der Einstichstelle, welche allerdings durch den Gebrauch von kleinen Nadeln nur selten auftreten. Berichte über lokale Infektionen nach der Botulinumtoxin-Therapie gibt es bisher nicht (1). Zuletzt ist zu bemerken, dass weder der 25-jährige Erfahrungsschatz aus der Erwachsenenneurologie noch die Langzeitdaten aus der Neuropädiatrie Hinweise auf relevante Langzeitnebenwirkungen geben (31).

Nach mehreren erfolgreichen Behandlungen kann es zu einem sekundären Therapieversagen (sekundäre Non-Response) kommen. Von sekundärer Non-Response spricht man, wenn es nach Injektionen mit therapeutischem Effekt zu einer Injektion ohne Wirkung kommt und auch eine weitere Injektion mit 1,5-facher Dosis keine Effektivität bewirkt. Eine mangelhafte Injektionstechnik, Ungenauigkeit bei der Injektion sowie Unterdosierungen sind regelhaft Gründe für eine sekundäre Non-Response (31, 33). Die Bildung von Antikörpern stellt bei dem heutzutage verwendeten Botulinumtoxin A-Präparat Onabotulinumtoxin (Botox®) wegen seines geringeren Proteingehalts kaum noch ein Problem dar, wohingegen in den 1990ern noch bis zu 30% der Kinder Antikörper entwickelten (1, 33, 71, 74, 75). Kommt es dennoch zu einer Immunresistenz gegen Botulinumtoxin A, können stattdessen andere Serotypen von Botulinumtoxin einen Therapieerfolg zeigen (76).

### 1.3.5 Langzeiteffekt und Adhärenz zu der Behandlung mit Botulinumtoxin

Bei Erwachsenen mit Bewegungsstörungen wie der cervikalen Dystonie wird die Behandlung mit Botulinumtoxin oft über einen Zeitraum von bis zu 15 Jahren ohne nachlassende Wirkung durchgeführt (77-79). Für Kinder mit CP gibt es bisher nur wenige Studien über den Langzeiteffekt von Botulinumtoxin. Koman et al. führten eine prospektive klinische Studie bezüglich Langzeitwirkung und -sicherheit bei Kindern mit CP durch. 207 Patienten mit Spitzfußstellung erhielten durchschnittlich alle drei Monate 4 MU pro kg KG injiziert. 150 dieser Kinder wurden mindestens ein Jahr lang therapiert, der durchschnittliche Behandlungszeitraum pro Kind betrug 1,46 Jahre. Bei 41-58% der Patienten hielt der Effekt über den Beobachtungszeitraum von zwei Jahren an. Sowohl das Gangbild als auch der ROM des Fußgelenkes verbesserten sich bei jeder Untersuchung und es traten keine schweren Nebenwirkungen auf. Somit bewährten sich Botulinumtoxin-Injektionen in dieser Studie auch bei Kindern mit spastischer Spitzfußstellung als eine sichere und effektive Langzeittherapieoption (80). Ein von den meisten Studien abweichendes Therapieregime wurde am Universitätskrankenhaus Pellenberg in Belgien durchgeführt und lieferte bemerkenswerte Resultate. Diese retrospektive Studie zeigte indirekt die Effektivität und Sicherheit einer langfristigen Hochdosis-Therapie bei Kindern mit CP, da konstante Dosierungen und Injektionsintervalle über den gesamten Therapieverlauf hinweg gleich gute Wirkung zeigten. Im Zeitraum von Januar 1996 bis Dezember 2005 wurden 1000 Patienten behandelt. 106 dieser Patienten entsprachen den Einschlusskriterien mit einer spastischen CP und mindestens vier Behandlungen durch Multi-Level und Hochdosis-Injektionen (durchschnittlich  $23 \pm 5,2$  MU Onabotulinumtoxin (Botox®)/kg KG)), welche im Rahmen eines integrativen Therapiekonzeptes stattfanden. Das mittlere Alter der Kinder bei erster Session betrug in 80% der Fälle zwei bis vier Jahre. Auf diese Weise konnte ein meist ein Jahr lang währender Therapieeffekt pro Session erzielt werden, worin sich die einjährigen Injektionsintervalle begründeten. Die Dosierung war also höher und das Injektionsintervall mit einem Jahr länger als die in den meisten Studien eingehaltenen drei bis sechsmonatigen Intervalle. Eine Großzahl von Studien bezieht sich auf Single-Level-Verfahren mit geringeren Gesamtdosen und kürzeren Intervallen. Sowohl Delgado et al. als auch Gormley et al. injizierten weniger Muskeln pro Session, um eine Gesamtdosis von 300 MU pro Session nicht zu überschreiten und ließen dafür die Injektionen verschiedener Muskeln in kurzen Intervallen stattfinden. Beide kamen später zu dem Schluss, dass sie durch die Injektion aller ausgewählten Muskeln in einer einzigen Session, statt in mehreren kurz aufeinanderfolgenden, bessere Erfolge erzielen hätten können (56, 81, 82). Im Krankenhaus Pellenberg wurden während des Beobachtungszeitraums 4 bis 12 Sessions pro Patient

durchgeführt, die mittlere Follow-Up Zeit betrug fast fünf Jahre pro Person, was bisher in keiner anderen Studie zur Botulinumtoxin-Behandlung bei CP erreicht werden konnte. Für einen langanhaltenden Therapieeffekt und gegen sekundäres Therapieversagen sprechen in dieser Studie sowohl die konstanten Injektionsintervalle und Dosierungen als auch die Tatsache, dass etwa 70% der Patienten der Behandlung auch nach der vierten Session treu blieben. Die langfristige Sicherheit des Verfahrens konnte in weiteren Studien mit hohen Gesamtdosen durch ein seltenes Auftreten von Nebenwirkungen belegt werden (44, 56, 83-86). So behandelten Heinen et al. 165 Kinder mit bilateral spastischer CP mit einer mittleren Dosis von 17 MU/kg KG (10-24 MU/kg KG in Abhängigkeit der Anzahl behandelter Muskeln), wobei sich eine Dosisabhängigkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen zeigte, allerdings keine Nebenwirkungen auftraten, die zu einem Therapieabbruch geführt hätten. Über einen Zeitraum von fünf Jahren kristallisierte sich in diesem Patientenkollektiv die Multi-Muskel-Therapie als ein sicheres und effektives Verfahren heraus (84). Botulinumtoxin scheint also als Langzeit-Medikament auch bei Kindern mit CP sinnvoll eingesetzt werden zu können und als Therapiemöglichkeit über mehrere Jahre zur Verfügung zu stehen.

Ausbleibender Therapieeffekt bzw. nicht erreichte Therapieziele können einen wichtigen Grund für einen Therapieabbruch darstellen. Als Ursachen für ein fehlendes Ansprechen auf die intramuskulären Injektionen und somit für einen Therapieabbruch sind Fibrose der Muskulatur, sekundäre Non-Response und Antikörperbildung gegen Botulinumtoxin bekannt. Zu den ausschlaggebenden Faktoren für einen Therapieerfolg zählen die richtige Dosierung, die Dauer der Injektionsintervalle, die Kombination mit anderen Therapien oder Hilfsmitteln, das optimale Behandlungsalter, funktionelle Fähigkeiten des Kindes analog des GMFCS Levels sowie eine auf jedes Kind individuell ausgerichtete begleitende funktionelle Therapie. Auch wenn die nachfolgenden Injektionen weiterhin wirksam sind, kann der Therapieerfolg der ersten Behandlung meist nicht im selben Ausmaß wiederholt werden. Neben oben genannten Einflussfaktoren beeinflussen weitere Ereignisse die Entscheidung der Ärzte und Eltern über die Indikationsstellung einer Re-Injektion. Schwerwiegende Nebenwirkungen, ein auch ohne weitere Injektionen anhaltender Therapieeffekt bzw. die Notwendigkeit einer orthopädischen Operation können eine Therapiebeendigung begründen (1, 87).

Eine Studie von Linder-Lucht bezüglich Langzeit-Adhärenz zeigte, dass ein beachtlicher Teil auf Dauer nicht mit der Therapie fortfuhr, obwohl etwa 75% der Patienten bei der ersten Injektion ihr Therapieziel erreichten (87). Retrospektiv wurden Patientenakten von 112 Kindern mit CP untersucht, die zwischen 1993 und 2002 mindestens einmal mit Botulinumtoxin behandelt worden waren, zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht mehr an der Therapie teilnahmen. Die Kinder wurden

mit durchschnittlich 8 MU/kg KG in drei bis sechsmonatigen Intervallen über einen mittleren Zeitraum von 14 Monaten behandelt. Das Durchschnittsalter betrug etwa acht Jahre. Man kam zu dem Schluss, dass in diesem Patientenkollektiv Nebenwirkungen sehr selten der Grund für einen Therapieabbruch waren. Bei 24% der behandelten Kinder trat von Anfang an kein ausreichender Therapieeffekt ein. Bei genauerer Betrachtung dieser Untergruppe wurde klar, dass eine sorgfältige Auswahl der richtigen, von einer Therapie mit Botulinumtoxin profitierenden Patienten, genau wie die Festlegung realisierbarer Therapieziele von enormer Bedeutung sind. Bei einem sehr großen Anteil der Kinder, die anfangs von der Behandlung profitierten, wurde die Behandlung nach der zweiten oder nach mehreren Injektionen abgebrochen, da in den darauffolgenden Sessions ein Therapieversagen eintrat. Verantwortlich hierfür waren insbesondere Antikörperbildung oder fortschreitende muskuloskelettale Veränderungen (87). In Bezug auf diese Studie ist allerdings zu erwähnen, dass seit der Einführung des neu zusammengesetzten Botulinumtoxin A Präparats die Bildung von Antikörpern signifikant reduziert werden konnte. Auch die Anwendung von evidenzbasierten Kombinationstherapien wird sich möglicherweise noch positiv auf den Langzeittherapieeffekt bei spastischer CP auswirken.

Diese Arbeit sollte die Faktoren beschreiben, die bei Kindern mit CP zu einem Therapieabbruch mit Botulinumtoxin im Rahmen des integrativen Behandlungskonzeptes führen. Hierfür wurden verschiedene Einflussgrößen zur Botulinumtoxin-Therapie sowie den begleitenden Therapien analysiert, um die Adhärenz im Rahmen eines Multi-Muskel/Hochdosis-Behandlungsregimes zu überprüfen. Ziel dieser Arbeit war, durch eine Bewertung der verschiedenen Faktoren die Intervention mit Botulinumtoxin bei Kindern mit CP weiter zu optimieren.



## 2 Fragestellung

Anhaltender Therapieeffekt und Langzeitsicherheit der Botulinumtoxin-Behandlung bei Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen wurden in einigen Studien bestätigt (33, 80, 88). Trotzdem bricht ein nicht geringer Prozentsatz der Patienten die Therapie nach der ersten Injektion ab. Das integrative Therapieregime sowie patientenspezifische Eigenschaften sollten in dieser Arbeit evaluiert werden, um die Faktoren zu extrahieren, die ein Fortführen bzw. Unterbrechen der Therapie begünstigen. Hierfür wird sich vorliegende Arbeit mit folgenden Fragestellungen auseinandersetzen:

1. Welche Eigenschaften charakterisierten das Patientenkollektiv bei Therapiebeginn (Alter, Körpergewicht, Geschlecht, GMFCS Level, etc.)?
2. Wie wurden die Patienten im Rahmen des integrativen Therapiekonzeptes zusätzlich zur intramuskulären Injektion von Botulinumtoxin A behandelt (Hilfsmittel, funktionelle Therapien, Operation, orale Medikation)?
3. Wie sah das Behandlungsschema in Bezug auf das Botulinumtoxin-Präparat Onabotulinumtoxin A (Botox®) aus (Dosisregime, Anzahl behandelter Muskeln)?
4. Wie lange und in welchen Intervallen wurden die Kinder behandelt?
5. Wie beurteilten Ärzte und Eltern den Therapieerfolg (Goal Attainment Scale) und welchen Einfluss hatte der Schweregrad der Cerebralparese bzw. das Alter bei Therapie?
6. Wie sicher war die Behandlung mit Botulinumtoxin (unerwünschte Wirkungen: Zusammenhang mit Dosierung, Anzahl behandelter Muskeln, Alter, GMFCS Level)?
7. Welche Patienteneigenschaften beeinflussten die Adhärenz (Alter, Körpergewicht, GMFCS Level)?
8. Welche Therapiefaktoren beeinflussten die Adhärenz (operative Maßnahmen vor und während der Behandlung, Dosierung, Anzahl der behandelten Muskeln, unerwünschte Wirkungen)?
9. Zeigte sich bei Patienten mit mehr Sessions ein besserer Therapieerfolg in der ersten Session und veränderte sich dieser im Laufe der Zeit?
10. Was waren die spezifischen Gründe für einen Therapieabbruch?



## 3 Patienten und Methoden

### 3.1 Patienten

In der Motorik- und Interventionsambulanz (MIA) des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der LMU München werden seit 2003 Kinder mit Bewegungsstörungen im Rahmen des integrativen Behandlungskonzeptes behandelt. Grundlage für diese Arbeit waren Daten aus den Vor- und Nachuntersuchungen sowie aus den Injektionsprotokollen von Kindern, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Diagnose einer bilateral spastischen Cerebralparese (BSCP)
- ein- oder mehrmalige Behandlung mit Onabotulinumtoxin A (Botox®) in der MIA des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der LMU München im Zeitraum von 01/2003 bis 12/2008

Als Ausschlusskriterien wurden folgende Bedingungen formuliert:

- Beginn der Behandlung vor 01/2003
- Injektion in die Speicheldrüse
- Präparatwechsel (auf Abobotulinumtoxin A (Dysport®), Incobotulinumtoxin A (Xeomin®), Rimabotulinumtoxin B (Neurobloc®))

Der Zeitraum von 01/2009 bis 06/2010 wurde als Nachbeobachtungszeit festgelegt. Wurde das Kind bis Ende dieser Frist kein weiteres Mal behandelt, so galt es als „Drop-Out“, was einen Therapieabbruch bezeichnet. Die Dauer der Behandlung ist in diesem Fall definiert als die Zeitspanne zwischen erster und letzter Injektion. Erhielt ein Kind in der Nachbeobachtungszeit mindestens eine weitere Injektion, so galt die Behandlung bei Beobachtungsende als nicht beendet. Die Behandlungsdauer entspricht in diesem Fall der Zeit zwischen Behandlungsbeginn und 12/2008.

Vor Beginn der retrospektiven Auswertung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine Unbedenklichkeitsbestätigung eingeholt.

## **3.2 Methoden**

### **3.2.1 Voruntersuchung**

Bestandteil einer vollständigen Therapierunde waren neben der Behandlung mit Botulinumtoxin eine Vor- und Nachuntersuchung. Als Leitfaden diente ein standardisiertes Behandlungsprotokoll, so dass die Termine nach einem festen Schema abliefen. Über den gesamten Zeitraum von 2003 bis 2008 hinweg unterstand die Motorik- und Interventionsambulanz der Leitung von PD Dr. Steffen Berweck. Man achtete nach Möglichkeit darauf, dass die Patienten bei einer Therapierunde von demselben Team aus ein bis zwei Ärzten und Physiotherapeuten betreut wurde.

Die Voruntersuchung fand in der Regel 10 Tage vor der geplanten Botulinumtoxin-Injektion statt. Zuerst erfolgte eine ausführliche Anamnese der Eltern vor allem bezüglich aktueller motorischer Fähigkeiten und Beeinträchtigungen des Kindes. Die Versorgung mit Hilfsmitteln, Anwendung funktioneller Therapien, Einnahme Tonus-reduzierender Medikamente oder vorangegangene orthopädische Eingriffe waren ebenfalls von Interesse. Danach wurde das Kind meist von zwei Physiotherapeuten körperlich untersucht. Mithilfe verschiedener Tests (siehe Kapitel 1.3.3) bestimmten sie das Ausmaß der Spastizität und stellten fest, ob Kontrakturen vorlagen. Das Stand- und Gangbild des Kindes wurde auf Videoband aufgenommen und anhand standardisierter Kriterien bewertet.

Mithilfe der gesammelten Informationen aus Anamnese, Untersuchung sowie Stand- und Ganganalyse wurde das Kind einem der fünf Stufen des Gross Motor Function Classification Systems (GMFCS) zugeordnet, die Indikation für eine Behandlung mit Botulinumtoxin A überprüft und die zu injizierenden Muskeln bestimmt. Zusammen mit den Eltern und wenn möglich auch mit dem Patienten selbst wurde sodann ein erreichbares und auf die Bedürfnisse des Patienten abgestimmtes Therapieziel für die Botulinumtoxin-Behandlung festgelegt. Dieses wurde entsprechend der Goal Attainment Scale (GAS) formuliert (70). Abschließend mussten die Eltern nach sorgfältiger Aufklärung über den Eingriff einmalig eine Einverständniserklärung unterschreiben.

### **3.2.2 Behandlung mit Botulinumtoxin**

Am Tag der ambulant durchgeführten Injektion erfolgte meist eine Überprüfung der Indikation anhand einer kurzen körperlichen Untersuchung. Das Kind erhielt daraufhin zur Beruhigung einen Midazolamsaft. Die intramuskuläre Injektion erfolgte unter Analgosedierung mit Midazolam und

Ketamin oder Propofol zusammen mit einer Sevofluran-Maskennarkose, welche durch einen Anästhesisten verabreicht wurde. Dieses Vorgehen ermöglichte dem Kind eine schmerzlose Therapie und erleichterte dem Arzt eine genaue und schnelle Injektion unter sonographischer Kontrolle in die ausgewählte Muskulatur (52, 53). Die Behandlung der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte ausschließlich mit dem Botulinumtoxin A-Präparat Onabotulinumtoxin A (Botox®), welches in einer Konzentration von 25-50 MU pro 1 ml einer 0,9% NaCl-Lösung intramuskulär injiziert wurde (2-4ml/Vial mit 100 MU Onabotulinumtoxin A (Botox®)). Pro Injektionsstelle betrug dabei das maximale Volumen 1 ml. Die Injektion wurde mit einer 27 G Kanüle durchgeführt. Die verabreichte Gesamtdosis wurde an das Körpergewicht angepasst und war zudem vom Schweregrad der Spastizität und der Anzahl der behandelten Muskeln abhängig. Bei großen Muskeln wurde die Dosis/Muskel auf 2-4 Injektionsstellen aufgeteilt, um eine bessere Verteilung des Medikaments im Muskel zu erzielen (33, 57). In einem Injektionsprotokoll wurden sämtliche behandlungsrelevanten Daten notiert. Das Kind wurde für 4 Stunden bis zum Abklingen der Narkose nachbeobachtet.

### **3.2.3 Nachuntersuchung**

Die Nachuntersuchung erfolgte in etwa vier- bis sechswöchigem Abstand zur Injektion nach gleichem Schema wie die Voruntersuchung. Durch den Vergleich der Ergebnisse aus Vor- und Nachuntersuchung konnte das Ausmaß des Behandlungserfolges anhand des vorher festgelegten Therapieziels durch den Arzt, die Physiotherapeuten sowie die Eltern abgeschätzt werden. Dies erfolgte anhand der Goal Attainment Scale: ein Nichterreichen des Therapieziels wurde mit -2 (keine Veränderung) oder -1 (leichte Verbesserung) angegeben; ein Erreichen des Therapieziels wurde durch die Ziffern 0 bzw. 1 (Übertreffen des Therapieziels) und 2 (deutliches Übertreffen des Therapieziels) ausgedrückt. Daraufhin wurde das weitere therapeutische Vorgehen besprochen.

## **3.3 Datenbearbeitung und statistische Analyse**

### **3.3.1 Grundlagen der Datenerfassung und -bearbeitung**

Im Vorfeld wurden alle relevanten Daten zu den Therapierunden, welche in den Injektions- und Behandlungsprotokollen dokumentiert sind, in eine Datenbank (Access, Microsoft®) eingegeben. Diese Datenbank enthält die gesammelten Behandlungsergebnisse jener Patienten, die im Zeitraum von 01/2003 bis 12/2008 in der Motorik- und Interventionsambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in München behandelt wurden. Dabei wurden sowohl

patientenspezifische und klinische Parameter als auch Informationen zur Botulinumtoxin-Behandlung sowie zur Vor- und Nachuntersuchung berücksichtigt (vgl. Tab. 4).

<b>Patienteninformation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Name</li> <li>- Geburtsdatum</li> <li>- Geschlecht</li> <li>- Gewicht</li> <li>- Diagnosen</li> <li>- Ggf. Dropout-Datum und Dropout-Grund</li> </ul>
<b>Daten aus Vor- und Nachuntersuchung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ergebnisse aus klinischen Tests getrennt zur unteren und oberen Extremität, einschließlich GMFCS Level</li> </ul>
<b>Injektionsprotokoll</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Datum</li> <li>- Injektionskontrolle</li> <li>- Analgosedierung</li> <li>- Präparat</li> <li>- Injektionsintervall</li> <li>- Therapielevel</li> <li>- Injizierte Muskeln</li> <li>- Körperseite</li> <li>- Dosis pro Muskel</li> <li>- Anzahl der Injektionsstellen</li> <li>- Gesamtdosis</li> </ul>
<b>Goal Attainment Scale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Festgelegtes Therapieziel bezüglich Körperfunktion, -struktur, Aktivität und Umweltfaktoren</li> <li>- GAS Bewertung durch Arzt, Physiotherapeuten, Eltern und Patient</li> </ul>
<b>Weitere Parameter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Auftreten und Art von Nebenwirkungen</li> <li>- Hilfsmittel</li> <li>- Medikamente</li> <li>- Funktionelle Therapien</li> <li>- OP vor/während Behandlung ja/nein</li> </ul>

**Tab. 4:** Übersicht über die wichtigsten Parameter der Access® Datenbank

Um die in der Access® Datenbank enthaltenen Informationen für eine statistische Auswertung verfügbar zu machen, wurden Excel Tabellen angelegt. Diese Tabellen enthalten für die Kinder mit genannten Einschlusskriterien folgende Daten:

1. Patientenspezifische Daten wie Geschlecht, GMFCS Level, Alter und Körpergewicht bei Injektion
2. Informationen bezüglich weiterer Therapien wie Operationen, Verwendung von Hilfsmitteln und funktionellen Therapien sowie orale Medikation mit Tonus-reduzierenden Medikamenten
3. Daten zu den Sessions wie Anzahl der Sessions/Patient, Gesamtdosis/Session, Dosis/kg KG, Dosis/Muskel, Dosis/Muskel/kg KG und Anzahl behandelter Muskeln/Session
4. Auftreten von unerwünschten Wirkungen ja/nein und Art der unerwünschten Wirkung

5. Falls vorhanden Einschätzung des Therapieerfolgs anhand der GAS durch Eltern und Ärzte
6. Angaben zu Behandlungsdauer, Injektionsintervall, Anzahl der Sessions pro Jahr und Gründe für den Therapieabbruch

Jeder Patient wurde dabei mit Hilfe einer Identifikationsnummer pseudonymisiert und die einzelnen Sessions wurden separat mit einer Session ID gekennzeichnet. Für die Punkte 1.-5. wurden sowohl Tabellen mit den ersten Sessions der Kinder (Therapiebeginn) als auch Tabellen mit allen Sessions angefertigt.

### 3.3.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics, Version 19.

Bei deskriptiven Statistiken (DS) erfolgte eine Berechnung des Mittelwerts, des Medians, der minimalen und maximalen Ausprägung sowie der Standardabweichung. Die Überprüfung auf Signifikanz erfolgte bei zwei unabhängigen Stichproben mithilfe des Whitney-Mann-U-Tests, bei mehreren unabhängigen Stichproben mithilfe des Kruskal-Wallis-H-Tests und bei abhängigen Stichproben mithilfe des Wilcoxon- bzw. Vorzeichen-Tests. Korrelationen wurden mit der Rangkorrelation nach Spearman ( $r$ =Korrelationskoeffizient) berechnet. Dabei diente der Betrag des Korrelationskoeffizienten zur Beschreibung der Stärke des Zusammenhangs (siehe Tab. 5) (89):

Betrag Korrelationskoeffizient	Stärke des Zusammenhangs
bis 0,2	sehr gering
bis 0,5	gering
bis 0,7	mittel
bis 0,9	hoch
über 0,9	sehr hoch

**Tab. 5:** Betrag des Korrelationskoeffizienten und Stärke des Zusammenhangs

Signifikanzen und Korrelationen wurden im Ergebnisteil lediglich erwähnt, wenn sich signifikante Ergebnisse zeigten. Bei der Gruppierung der Kinder nach GMFCS Level wurde das GMFCS Level bei der letzten Session verwendet, falls dieses vom GMFCS Level bei Therapiebeginn abwich.

Zuerst wurde eine Statistik zu patientenspezifischen Daten und zur Versorgung der Kinder im integrativen Therapiekonzept erstellt. Dabei wurden die unter Tab. 6 aufgeführten Punkte

betrachtet. Die Versorgung der Kinder im integrativen Behandlungskonzept wurde in Abhängigkeit des GMFCS Levels ermittelt.

1. Geschlecht (prozentuale Verteilung)
2. Alter bei Therapiebeginn und allen Sessions (DS)
3. Körpergewicht (in kg) bei Therapiebeginn und allen Sessions (DS)
4. GMFCS Level bei Therapiebeginn und allen Sessions (prozentuale Verteilung)
5. Hilfsmittelversorgung ja/nein und Art der Hilfsmittel*
6. orale Medikation mit Tonus-reduzierenden Medikamenten ja/nein bei Therapiebeginn und allen Sessions*
7. OP vor/während der Behandlung in der MIA bzw. Drop Out OP Indikation*
8. Funktionelle Therapien (Physiotherapie/Ergotherapie/Logopädie) ja/nein*

**Tab. 6:** Patientenspezifische Informationen und integratives Therapiekonzept  
DS=deskriptive Statistik; \* =getrennt nach GMFCS Level mit Überprüfung der Unterschiede zwischen den 5 GMFCS Level auf Signifikanz und Korrelation zwischen Merkmalausprägung und GMFCS Level

Eine deskriptive Statistik wurde auch für die in Tab. 7 befindlichen behandlungsrelevanten Daten jeweils für den Therapiebeginn sowie für alle Sessions ermittelt. Hierfür wurden die Sessions nach GMFCS Level unterteilt und die zugehörigen Boxplots erstellt.

1. Gesamtdosis/Session für Therapiebeginn und alle Sessions*
2. Dosis/kg KG/Session für Therapiebeginn und alle Sessions*
3. Dosis/Muskel für Therapiebeginn und alle Sessions*
4. Dosis/Muskel/kg KG für Therapiebeginn und alle Sessions*
5. Anzahl behandelter Muskeln/Session für Therapiebeginn und alle Sessions*

**Tab. 7:** Informationen zur Behandlung mit Botulinumtoxin A  
\* =getrennt nach GMFCS Level mit Überprüfung der Unterschiede zwischen den 5 GMFCS Level auf Signifikanz und Korrelation zwischen Merkmalausprägung und GMFCS Level

Eine weitere deskriptive Statistik wurde für die in Tab. 8 aufgeführten Parameter angefertigt. Hierfür wurden alle Patienten mit mehr als einer Behandlung getrennt nach GMFCS Level analysiert.

1. Behandlungsdauer (getrennt für Patienten mit abgeschlossener Therapie und sich bei Beobachtungsende noch in Behandlung befindlichen Patienten)*
2. Re-Injektionsintervall bei Patienten mit beendeter Therapie*
3. Sessions/Jahr bei Patienten mit beendeter Therapie*
4. Therapieabbruchgrund*

**Tab. 8:** Informationen zu Dauer bzw. Frequenz der Behandlung und Therapieabbruchgründe  
\* =getrennt nach GMFCS Level mit Überprüfung der Unterschiede zwischen den 5 GMFCS Level auf Signifikanz und Korrelation zwischen Merkmalausprägung und GMFCS Level

Für die Evaluation des Therapieerfolgs wurden jene Sessions verwendet, bei denen sowohl eine Beurteilung des Therapieerfolgs durch die Eltern als auch durch die Ärzte vorlag. Der Therapieerfolg wurde in Abhängigkeit des GMFCS Level und in Abhängigkeit des Alters bei Behandlung betrachtet. Dabei erfolgte eine Unterteilung in folgende Altersgruppen: 0-2 Jahre; >2-

4 Jahre; >4-6 Jahre; >6-12 Jahre, >12 Jahre. Es wurde eine prozentuale Verteilung der verschiedenen Ausprägungen der Goal Attainment Scale (-2; -1; 0; 1) nach Meinung der Eltern und Ärzte erstellt, der Anteil der Behandlungen mit Erreichen des Therapieziels (=GAS 0+GAS 1) angegeben sowie der Mittelwert und die Standardabweichung der GAS berechnet. Da die Bewertung 2 nicht vergeben wurde, wird sie im Folgenden nicht mehr aufgeführt. Außerdem wurden die Unterschiede des Therapieerfolgs zwischen den Altersgruppen bzw. den 5 GMFCS Level auf Signifikanz untersucht und die Rangkorrelation nach Spearman zwischen GAS bzw. Therapieerfolg und Alter bzw. GMFCS Level berechnet.

Im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen (UAW) wurden die Sessions sowohl bezüglich des Auftretens von UAW als auch bezüglich der Art der UAW ausgewertet. Es erfolgte eine Unterteilung aller UAW (=UAW gesamt) in zwei Untergruppen (siehe Tab. 9).

Alle UAW (fokale, prozedurale und systemische UAW="UAW gesamt"):	
1.	Fokale Schwäche oder Gang- und Standunsicherheit nach der Injektion (=“therapeutische UAW“)
2.	Alle UAW außer den unter Punkt 1 genannten UAW (=“andere UAW“):
	- Schmerz
	- Gastrointestinale Beschwerden
	- Abgeschlagenheit
	- generalisierte Schwäche
	- Grippe-ähnliche Symptome
	- Mundtrockenheit
	- Blasendysfunktion
	- Intoleranz therapeutischer Hilfsmittel
	- Hypersalivation

**Tab. 9:** Unterteilung aller UAW in Untergruppen

Das Auftreten von „UAW gesamt“, von „therapeutischen UAW“ und „anderen UAW“ wurde sodann in Abhängigkeit der in Tab. 10 aufgelisteten Kriterien untersucht.

1.	Dosis/kg KG (0-10 MU/kg KG; >10-20 MU/ kg KG; >20-30 MU/ kg KG; >30 MU/ kg KG)*
2.	Anzahl behandelter Muskeln/Session (0-5 Muskeln; 6-10 Muskeln, >10 Muskeln)*
3.	GMFCS Level (1-5)*
4.	Alter bei Injektion (0-2 Jahre; >2-4 Jahre; >4-6 Jahre; >6-12 Jahre; >12 Jahre)*

**Tab. 10:** Untersuchungskriterien zu „UAW gesamt“, „therapeutischen UAW“ und „anderen UAW“

\* =Überprüfung der Unterschiede zwischen den Untergruppen auf Signifikanz und Korrelation zwischen den Untergruppen und dem Auftreten von „UAW gesamt“, „therapeutischen UAW“ und „anderen UAW“

Für die Auswertung der Adhärenz wurde zuerst in einem Diagramm ein Überblick über die prozentuale Verteilung der Anzahl der Sessions/Patient gegeben. Es erfolgte eine Unterteilung des Kollektivs in die Gruppen A (1 Session), B (2-4 Sessions) und C (>4 Sessions), welche hinsichtlich der in Tab. 11 aufgelisteten Kriterien analysiert wurden. Bei allen Merkmalen wurden

die Unterschiede zwischen den Untergruppen auf Signifikanz überprüft und die Rangkorrelation nach Spearman zwischen Adhärenz (=Gruppe) und den Merkmalen berechnet.

1. Alter bei Therapiebeginn (DS)
2. Körpergewicht (in kg) bei Therapiebeginn (DS)
3. GMFCS Level: - bei erster und letzter Session (prozentuale Verteilung) - Vergleich des GMFCS Levels bei erster und letzter Session und Untersuchung auf signifikante Veränderung (Vorzeichen-Test)
4. OP vor/während Therapie und Drop Out OP-Indikation (prozentuale Verteilung)
5. Gesamtdosis/Session, Dosis/kg KG, Dosis/Muskel, Dosis/Muskel/kg KG und Anzahl behandelter Muskeln/Session bei erster Session (DS)
6. Differenz zwischen erster und letzter Session bei Patienten mit mehr als einer Session für: Gesamtdosis/Session, Dosis/kg KG, Dosis/Muskel, Dosis/Muskel/kg KG und Anzahl behandelter Muskeln/Session (DS) und Überprüfung auf signifikanten Unterschied (Wilcoxon-Test)
7. Auftreten von Nebenwirkungen bei erster Session und allen Sessions (prozentuale Verteilung)
8. GAS : - bei erster Session und in allen Sessions (prozentuale Verteilung) - Patienten mit mehr als einer Session und Therapieabbruch: Vergleich der GAS der letzten Session mit GAS bei Therapiebeginn und Untersuchung auf signifikante Veränderung (Vorzeichen-Test)
9. Anteil von Patienten mit Therapieabbruch und Gründe für den Therapieabbruch, getrennt nach GMFCS Level (prozentuale Verteilung)

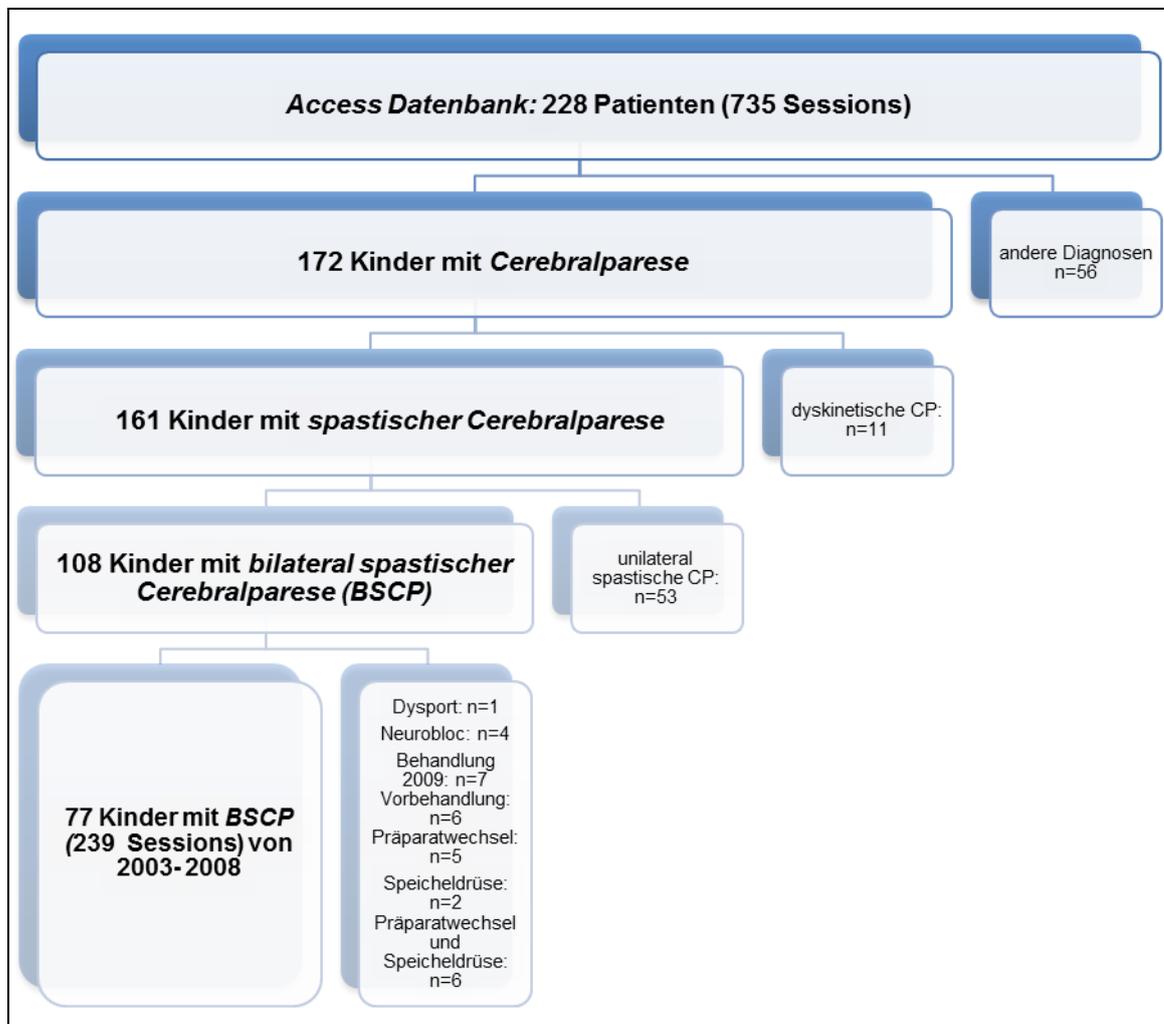
**Tab. 11:** Untersuchungskriterien zur Adhärenz

DS=Deskriptive Statistik für Gruppe A, B, C mit entsprechenden Boxplots, Überprüfung der Unterschiede zwischen den Untergruppen auf Signifikanz und Korrelation zwischen Adhärenz und Merkmalsausprägung

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

77 Kinder (mit 239 Sessions) erfüllten die Einschlusskriterien (siehe Abb. 5).



**Abb. 5:** Flussdiagramm für das Patientenkollektiv

50 der Kinder waren männlich, 27 weiblich. Einen Überblick über Alter, Körpergewicht und GMFCS Level der Kinder bei Therapiebeginn sowie bei allen Sessions geben Tab. 12 und Abb. 6. 71% der Kinder begannen mit der Therapie bis zum sechsten Lebensjahr.

Alter in Jahren	Therapiebeginn (n=77)	Alle Sessions (n=239)
Mittelwert	5,7	5,9
Median	3,6	4,8
Min.	1,4	1,4
Max.	21,7	21,7
Standardabweichung	4,5	4,0
Körpergewicht in kg	Therapiebeginn (n=77)	Alle Sessions (n=237)
Mittelwert	17,8	18,3
Median	14,0	16,0
Min.	8,0	8,0
Max.	61,0	61,0
Standardabweichung	10,4	8,8

Tab. 12: Beschreibung des Patientenkollektivs

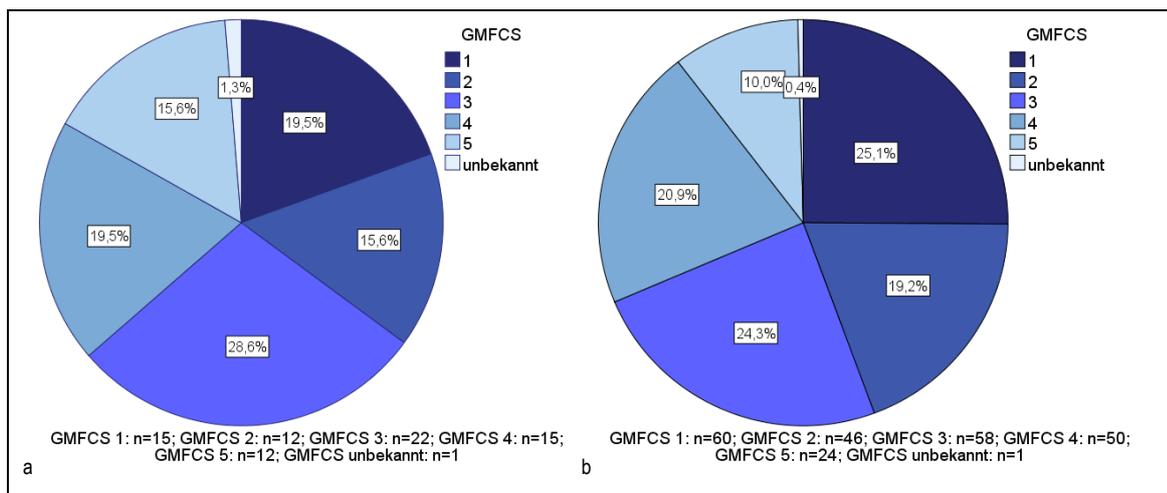


Abb. 6: Häufigkeit der GMFCS Level a) bei Therapiebeginn und b) bei allen Sessions

## 4.2 Integratives Therapiekonzept

### 4.2.1 Funktionelle Therapien

96% der Kinder erhielten Physiotherapie, 64% Ergotherapie und 34% Logopädie (siehe Tab. 13). Bezüglich der Anwendung von Logopädie fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen GMFCS Level und eine signifikante Korrelation mit den GMFCS Level 1 bis 4 ( $r=0,363$ ).

Angaben in %	GMFCS 1 (n=13)	GMFCS 2 (n=18)	GMFCS 3 (n=20)	GMFCS 4 (n=13)	GMFCS 5 (n=12)	Gesamt (n=76)
Physiotherapie	100	100	95	100	83	96
Ergotherapie	46	72	65	77	58	65
Logopädie	15*	28*	40*	69*	17*	34
Rangkorrelation nach Spearman				Korrelationskoeffizient		Signifikanzniveau
GMFCS Level 1-5 und Logopädie				keine		-
GMFCS Level 1-4 und Logopädie				0,363		$p<0,01$

Tab. 13: Funktionelle Therapien nach GMFCS Level und Korrelation zwischen funktionellen Therapien und GMFCS Level

\*  $p<0,05$  für signifikanten Unterschied zwischen den GMFCS Level

#### 4.2.2 Hilfsmittelversorgung

Bei Therapiebeginn waren 75% der Kinder mit Hilfsmitteln versorgt (durchschnittlich 2 Hilfsmittel/Patient). 96% der Patienten erhielten während der Therapie mit Botulinumtoxin Hilfsmittel, nur 4% waren zu keinem Zeitpunkt mit Hilfsmitteln ausgestattet (siehe Tab. 14). Zum Zeitpunkt der jeweiligen Session hatten die Kinder bei 88% der Sessions Hilfsmittel, im Schnitt war ein Patient bei einer Session mit 2,5 Hilfsmitteln ausgerüstet.

Angaben in %	GMFCS 1 (n=13)	GMFCS 2 (n=18)	GMFCS 3 (n=20)	GMFCS 4 (n=13)	GMFCS 5 (n=12)	Gesamt (n=76)
Hilfsmittel	100	89	100	100	92	96

Tab. 14: Hilfsmittelversorgung nach GMFCS Level der Kinder

Das am häufigsten verwendete Hilfsmittel war die sprunggelenkübergreifende Nachtlagerungsschiene (bei 39% aller Sessions), gefolgt von Einlagen (bei 31% aller Sessions) und der sprunggelenkübergreifenden Orthese (bei 25% aller Sessions). Weitere oft verwendete Hilfsmittel können Abb. 7 entnommen werden.

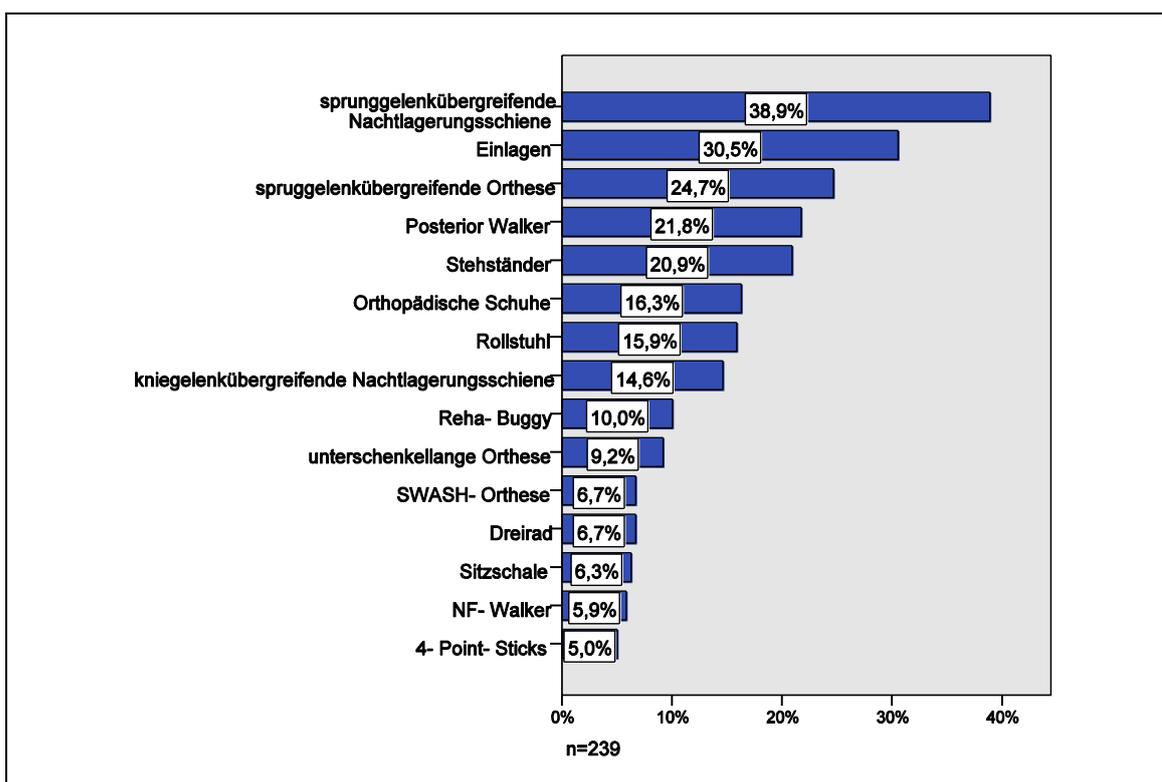


Abb. 7: Die 15 häufigsten Hilfsmittel

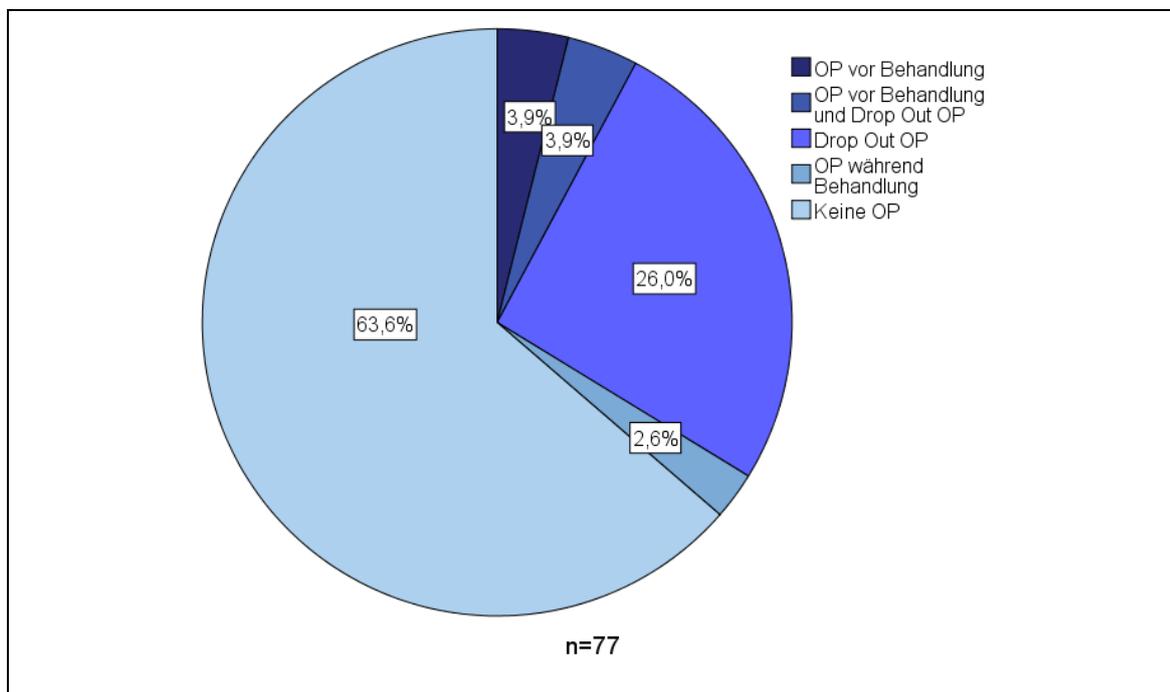
#### 4.2.3 Orale Medikation

Zu Behandlungsbeginn bekam ein Kind mit GMFCS Level 4 und ein Kind mit GMFCS Level 5 orales Baclofen. Während des Therapieverlaufs wurden insgesamt 4 Patienten mit oralem Baclofen behandelt (5%), jeweils zwei mit GMFCS Level 4 und 5. Damit ergab sich ein geringer

Zusammenhang zwischen dem GMFCS Level und dem Erhalt von oralem Baclofen im Therapieverlauf ( $r=0,283$ ).

#### 4.2.4 Operative Behandlung

Bei 37% aller Kinder war eine chirurgische Intervention notwendig. 7% der Kinder wurden vor bzw. während der Therapie mit Botulinumtoxin operiert, 26% am Ende der Therapie und weitere 4% sowohl vor als auch nach der Behandlung mit Botulinumtoxin (siehe Abb. 8 und Tab. 15). Am häufigsten bestand bei Kindern mit GMFCS Level 4 (47%) und 5 (58%) die Notwendigkeit zur OP (vgl. Tab. 15).



**Abb. 8:** Notwendigkeit einer Operation und Zeitpunkt der OP

Angaben in %	GMFCS 1 (n=13)	GMFCS 2 (n=18)	GMFCS 3 (n=20)	GMFCS 4 (n=13)	GMFCS 5 (n=12)	Gesamt (n=76)
OP vor Behandlung	0	0	10	0	8	4
OP während Behandlung	0	6	0	8	0	3
Drop out OP Indikation	15	33	15	31	42	26
OP vor Behandlung und Drop out OP Indikation	0	6	0	8	8	4
Notwendigkeit einer OP insgesamt	15	45	25	47	58	37

**Tab. 15:** OP Indikation nach GMFCS Level

## 4.3 Behandlung mit Botulinumtoxin

### 4.3.1 Dosierung und Anzahl behandelter Muskeln

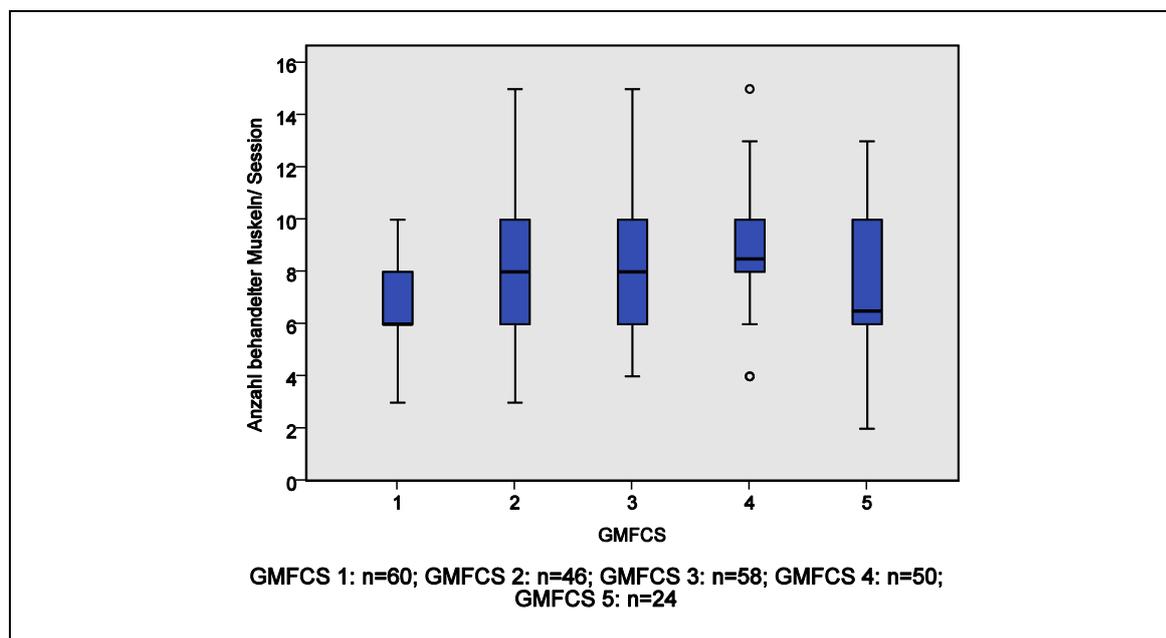
Tab. 16 gibt einen Überblick über die Gesamtdosis, Dosis/kg KG, Dosis/Muskel, Dosis/Muskel/kg KG und die Anzahl behandelter Muskeln/Session für den Therapiebeginn sowie für alle Sessions. Bei 237 der 239 Sessions war das Körpergewicht der Kinder bekannt, so dass die gewichtsadaptierte Dosierung berechnet werden konnte. In 90% aller Sessions wurden mehr als 4 Muskeln injiziert mit durchschnittlich 8,4 behandelten Muskeln/Session (MW 41,5 MU/Muskel; MW 19,9 MU/kg KG; MW 336 MU/Session).

Gesamtdosis/Session in MU	Therapiebeginn (n=77)	Alle Sessions (n=239)
Mittelwert	262,9	321,5
Median	255,0	302,0
Min.	60,0	60,0
Max.	620,0	720,0
Standardabweichung	115,9	122,9
Dosis/kg KG in MU/kg	Therapiebeginn (n=77)	Alle Sessions (n=237)
Mittelwert	16,3	19,0
Median	16,7	19,1
Min.	3,5	3,5
Max	28,0	32,3
Standardabweichung	5,8	6,3
Dosis/Muskel in MU	Therapiebeginn (n=77)	Alle Sessions (n=239)
Mittelwert	37,8	42,6
Median	35,0	40,0
Min.	16,0	16,0
Max.	80,0	108,0
Standardabweichung	13,8	15,9
Dosis/Muskel/kg KG in MU/kg	Therapiebeginn (n=77)	Alle Sessions (n=237)
Mittelwert	2,4	2,5
Median	2,4	2,5
Min.	1,0	1,0
Max.	4,7	4,8
Standardabweichung	1,0	0,8
Anzahl behandelter Muskeln/Session	Therapiebeginn (n=77)	Alle Sessions (n=239)
Mittelwert	7,2	7,9
Median	7,0	8,0
Min.	2,0	2,0
Max.	13,0	15,0
Standardabweichung	2,5	2,6

**Tab. 16:** Dosierung und Anzahl behandelter Muskeln bei Therapiebeginn und bei allen Sessions

Im Schnitt wurden pro Session 8 Muskeln injiziert (Min. 2 Muskeln; Max. 15 Muskeln). Die Anzahl behandelter Muskeln/Session war bei den fünf GMFCS Level signifikant verschieden, es konnte eine geringe Korrelation mit dem GMFCS Level 1 bis 5 ( $r=0,244$ ) nachgewiesen werden. Die Anzahl behandelter Muskeln stieg bis GMFCS Level 4 an und sank bei den Kindern mit GMFCS Level 5 wieder ab. Ein stärkerer signifikanter Zusammenhang ergab sich somit zwischen dem

GMFCS Level 1 bis 4 und der Anzahl behandelter Muskeln/Session ( $r=0,369$ ) (vgl. Abb. 9 und Tab. 17).



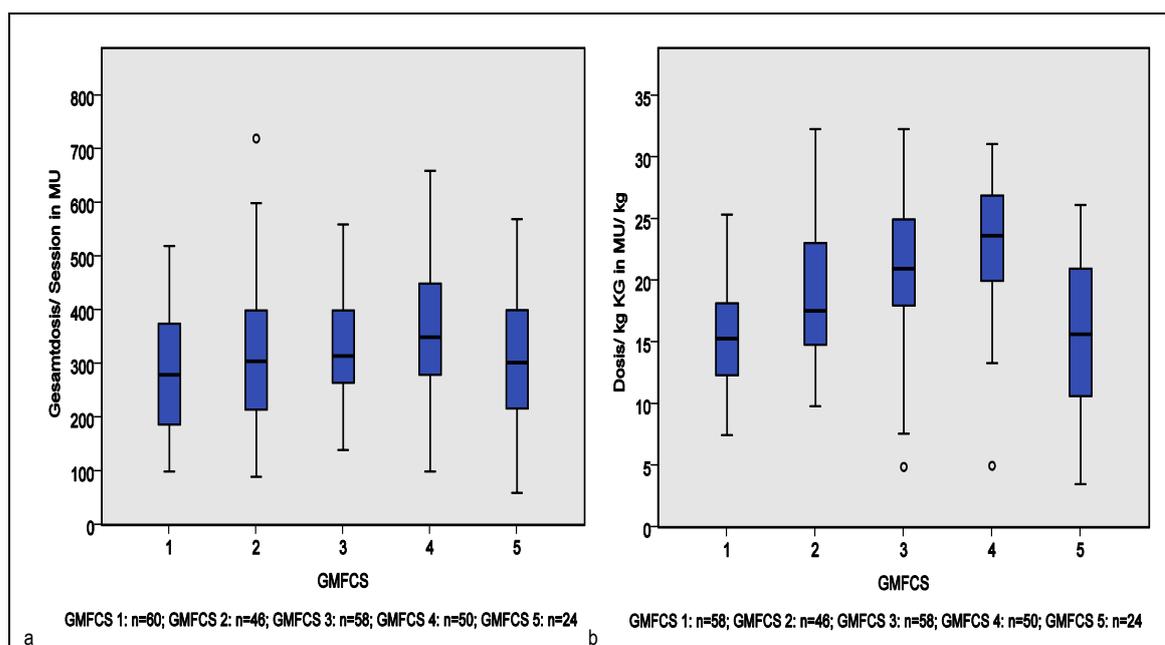
**Abb. 9:** Anzahl der behandelten Muskeln/Session nach GMFCS Level

Anzahl behandelter Muskeln/Session	GMFCS 1 (n=60)	GMFCS 2 (n=46)	GMFCS 3 (n=58)	GMFCS 4 (n=50)	GMFCS 5 (n=24)	Gesamt (n=238)
Mittelwert	6,6**	7,9**	8,5**	9,1**	7,2**	7,9
Median	6	8	8	8,5	6,5	8
Min.	3	3	4	4	2	2
Max.	10	15	15	15	13	15
Standardabweichung	1,8	2,8	2,7	2,4	3	2,6
Rangkorrelation nach Spearman		Korrelationskoeffizient		Signifikanzniveau		
Anzahl behandelter Muskeln/Session und GMFCS Level 1-5		0,244		p<0,01		
Anzahl behandelter Muskeln/Session und GMFCS Level 1-4		0,369		p<0,01		

**Tab. 17:** Anzahl der behandelten Muskeln/Session nach GMFCS Level und Korrelation zwischen Anzahl behandelter Muskeln/Session und GMFCS Level 1-5 bzw. 1-4

\*\*p<0,001 für signifikanten Unterschied zwischen den GMFCS Level

Die Gesamtdosis betrug im Schnitt 321,6 MU pro Session (Min. 60 MU; Max. 720 MU), die gewichtsadaptierte Dosis 19 MU/kg KG pro Session (Min. 3,5 MU/kg KG; Max. 32,3 MU/kg KG). Beide Größen waren bei den fünf GMFCS Level signifikant verschieden. Die Korrelationstestung ergab für die Gesamtdosis einen sehr geringen Zusammenhang ( $r=0,197$ ) und für die gewichtsadaptierte Dosis einen geringen Zusammenhang ( $r=0,308$ ) mit dem GMFCS Level 1 bis 5. Sowohl die Gesamtdosis als auch die Dosis/kg KG nahmen im Schnitt von GMFCS Level 1 bis 4 zu und bei GMFCS Level 5 wieder ab. Größere signifikante Zusammenhänge ergaben sich wieder zwischen dem GMFCS Level 1 bis 4 und der Gesamtdosis/Session ( $r=0,241$ ) bzw. der Dosis/kg KG ( $r=0,508$ ) (siehe Abb. 10 und Tab. 18).



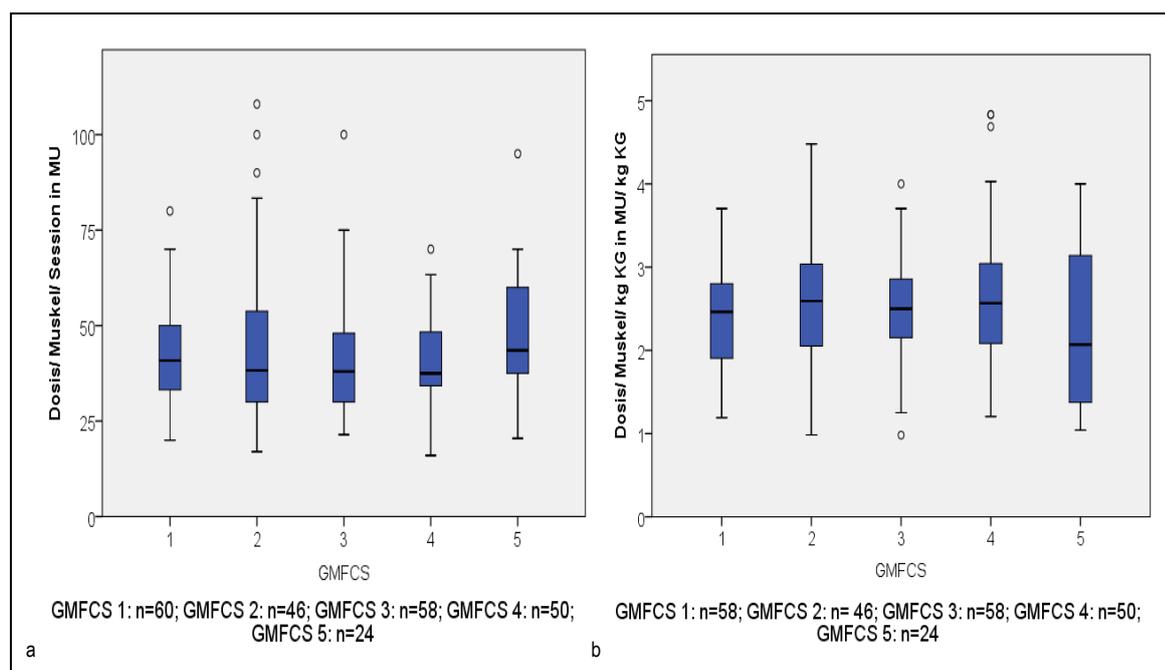
**Abb. 10:** a) Gesamtdosis und b) Dosis/kg KG pro Session nach GMFCS Level

Gesamtdosis/Session in MU	GMFCS 1 (n=60)	GMFCS 2 (n=46)	GMFCS 3 (n=58)	GMFCS 4 (n=50)	GMFCS 5 (n=24)	Gesamt (n=238)
Mittelwert	279,1*	321,8*	328,6*	367,3*	319,8*	321,6
Median	280	305	315	350	302,5	302
Min.	100	90	140	100	60	60
Max.	520	720	560	660	570	720
Standardabweichung	104,7	140,7	104	133	122,8	122,9
Dosis/kg KG in MU/kg	GMFCS 1 (n=58)	GMFCS 2 (n=46)	GMFCS 3 (n=58)	GMFCS 4 (n=50)	GMFCS 5 (n=24)	Gesamt (n=236)
Mittelwert	15,5**	18,8**	20,8**	23,3**	15,2**	19
Median	15,3	17,6	21,4	23,7	15,7	19,1
Min.	7,5	9,8	4,9	5	3,5	3,5
Max.	25,4	32,3	32,3	31,1	26,2	32,3
Standardabweichung	4,5	5,8	5,9	5	7,1	6,3
Rangkorrelation nach Spearman		Korrelationskoeffizient		Signifikanzniveau		
Gesamtdosis/Session und GMFCS Level 1-5		0,197		p<0,01		
Gesamtdosis/Session und GMFCS Level 1-4		0,241		p<0,01		
Dosis/kg KG und GMFCS Level 1-5		0,308		p<0,01		
Dosis/kg KG und GMFCS Level 1-4		0,508		p<0,01		

**Tab. 18:** Gesamtdosis und Dosis/kg KG pro Session nach GMFCS Level und Korrelation zwischen Gesamtdosis bzw. Dosis/kg KG und GMFCS Level 1-5 bzw. 1-4

\*p<0,05 bzw. \*\*p<0,001 für signifikanten Unterschied zwischen den GMFCS Level

Die Dosis/Muskel betrug im Schnitt 42,6 MU pro Session (Min. 16 MU; Max. 108 MU) und die Dosis/Muskel/kg KG im Schnitt 2,5 MU/kg KG (Min. 1 MU/kg KG; Max. 4,8 MU/kg KG). Die Dosis/Muskel war bei den 5 GMFCS Level nicht signifikant verschieden. Die Dosis/Muskel/kg KG stieg bis GMFCS Level 4 an und sank bei GMFCS Level 5 wieder. Auch für die Dosis/Muskel/kg KG ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem GMFCS Level (siehe Abb. 11 und Tab. 19).



**Abb. 11:** a) Dosis/Muskel/Session und b) gewichtsadaptierte Dosis/Muskel/Session nach GMFCS Level

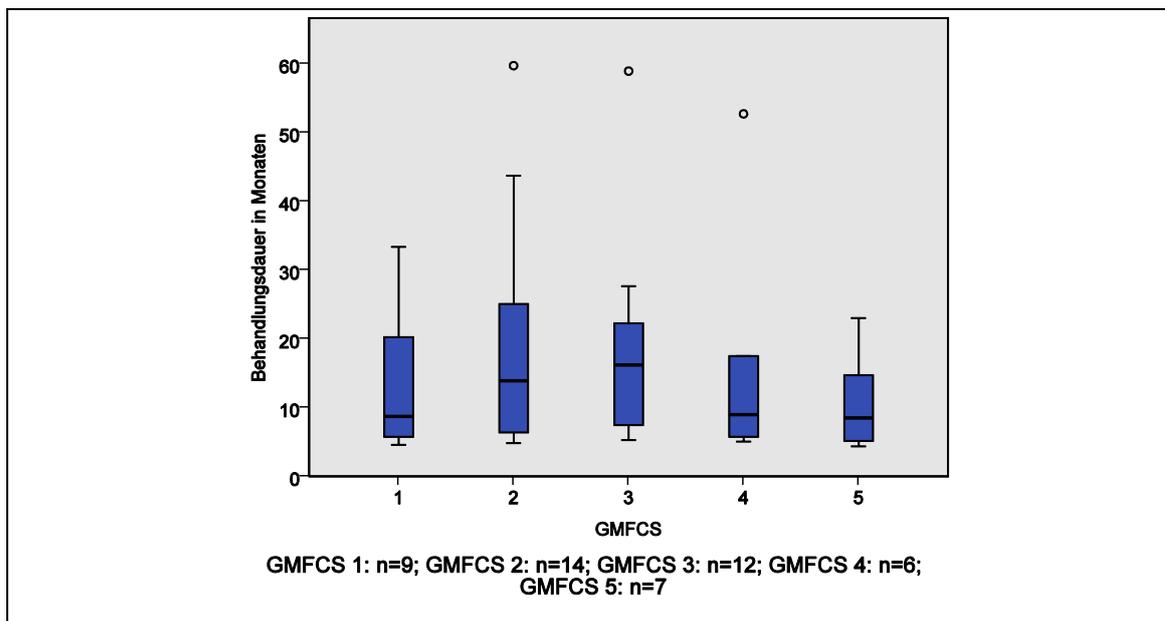
Dosis/Muskel	GMFCS 1 (n=60)	GMFCS 2 (n=46)	GMFCS 3 (n=58)	GMFCS 4 (n=50)	GMFCS 5 (n=24)	Gesamt (n=238)
Mittelwert	42,9	43,2	41,3	40,8	47,9	42,6
Median	40,8	38,3	37	37,5	43,5	40
Min.	20	17	21,4	16	20,5	16
Max.	80	108	100	70	95	108
Standardabweichung	13,5	20,9	16,2	11,7	17	15,9
Dosis/Muskel/kg KG in MU/kg	GMFCS 1 (n=58)	GMFCS 2 (n=46)	GMFCS 3 (n=58)	GMFCS 4 (n=50)	GMFCS 5 (n=24)	Gesamt (n=236)
Mittelwert	2,4	2,5	2,6	2,7	2,2	2,5
Median	2,5	2,6	2,5	2,6	2,1	2,5
Min.	1,2	1	1	1,2	1	1
Max.	3,7	4,5	4,0	4,8	4	4,8
Standardabweichung	0,6	0,8	0,9	0,9	0,9	0,8

**Tab. 19:** Dosis/Muskel sowie Dosis/Muskel/kg KG nach GMFCS Level

#### 4.3.2 Behandlungsdauer, Re-Injektionsintervall und Sessions/Jahr

61 Kinder (79%) beendeten während des sechsjährigen Beobachtungszeitraums die Therapie, 16 Kinder (21%) befanden sich Ende 2008 noch in Behandlung. Von den 61 Kindern mit abgeschlossener Therapie hatten 48 Kinder mehr als eine Session. Die Behandlungsdauer betrug bei diesen Kindern im Mittel 16,5 Monate (Min. 4,4 Monate; Max. 59,7 Monate) bei einem durchschnittlichen Re-Injektionsintervall von 6,9 Monaten (Min. 4 Monate; Max. 19,3 Monate) und 1,9 Sessions/Jahr (Min. 0,6; Max. 3) (siehe Abb. 12 und Tab. 20+21). Am längsten wurden Kinder mit GMFCS Level 2 (MW 19,5 Monate) und 3 (MW 18,1 Monate), am wenigsten lang Kinder mit GMFCS Level 5 (MW 10,8 Monate) behandelt. Kinder mit mehr als drei Sessions und beendeter Therapie wurden im Schnitt 28 Monate (Min. 13,8 Monate; Max. 59,7 Monate)

behandelt bei einem durchschnittlichen Re-Injektionsintervall von 7,2 Monaten (Min. 4,2; Max. 14,7 Monate).



**Abb. 12:** Behandlungsdauer bei Patienten mit abgeschlossener Therapie nach GMFCS Level

Behandlungsdauer in Monaten	GMFCS 1 (n=9)	GMFCS 2 (n=14)	GMFCS 3 (n=12)	GMFCS 4 (n=6)	GMFCS 5 (n=7)	Gesamt (n=48)
Mittelwert	14,3	19,5	18,1	16,5	10,8	16,5
Median	8,8	13,9	16,2	9	8,5	10,8
Min.	4,6	4,8	5,3	5,1	4,4	4,4
Max.	33,4	59,7	58,9	52,7	23	59,7
Standardabweichung	10,4	16,8	14,9	18,3	7,5	14,2

**Tab. 20:** Behandlungsdauer bei Patienten mit abgeschlossener Therapie nach GMFCS Level

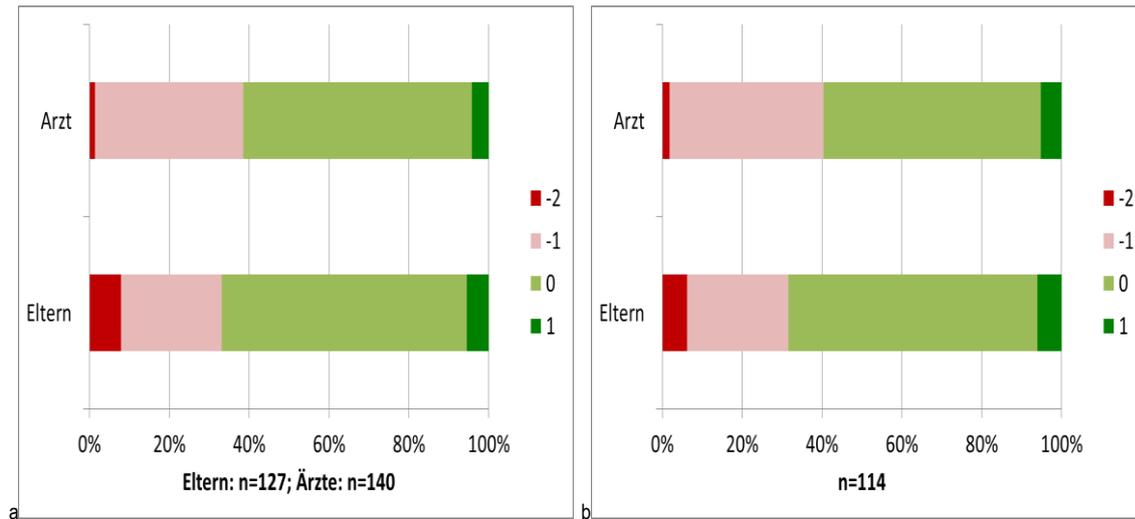
Re-Injektionsintervall in Monaten	GMFCS 1 (n=9)	GMFCS 2 (n=14)	GMFCS 3 (n=12)	GMFCS 4 (n=6)	GMFCS 5 (n=7)	Gesamt (n=48)
Mittelwert	8,2	7,1	6,6	6,7	6,1	6,9
Median	6,8	5,8	5,5	5,8	5,5	5,8
Min.	4,6	4,6	4	5,1	4,4	4
Max.	19,3	14,6	14,7	11,3	8,5	19,3
Standardabweichung	4,4	2,9	2,9	2,3	1,6	3
Sessions/Jahr	GMFCS 1 (n=9)	GMFCS 2 (n=14)	GMFCS 3 (n=12)	GMFCS 4 (n=6)	GMFCS 5 (n=7)	Gesamt (n=48)
Mittelwert	1,7	1,9	2,1	1,9	2,1	1,9
Median	1,8	2,1	2,2	2,1	2,2	2
Min.	0,6	0,8	0,8	1,1	1,4	0,6
Max.	2,6	2,6	3	2,4	2,7	3
Standardabweichung	0,6	0,6	0,6	0,4	0,5	0,6

**Tab. 21:** Re-Injektionsintervall und Sessions/Jahr bei Patienten mit abgeschlossener Therapie nach GMFCS Level

Die Kinder, die sich Ende 2008 noch in Behandlung befanden, waren zu diesem Zeitpunkt seit durchschnittlich 26,6 Monaten (Min. 5,2 Monate; Max. 63,5 Monate) in Therapie.

### 4.3.3 Therapieerfolg anhand der Goal Attainment Scale

Insgesamt lag von den Eltern eine Bewertung des Therapieerfolgs für 127 Sessions und von den Ärzten für 140 Sessions vor (siehe Abb. 13a und Tab. 22). Bei 114 Sessions wurde der Therapieerfolg anhand der GAS sowohl von den Eltern als auch Ärzten eingeschätzt (siehe Abb. 13b und Tab. 22). Das Therapieziel (GAS 0+1) wurde nach Meinung der Eltern (68%) signifikant häufiger erreicht als nach Meinung der Ärzte (59%).

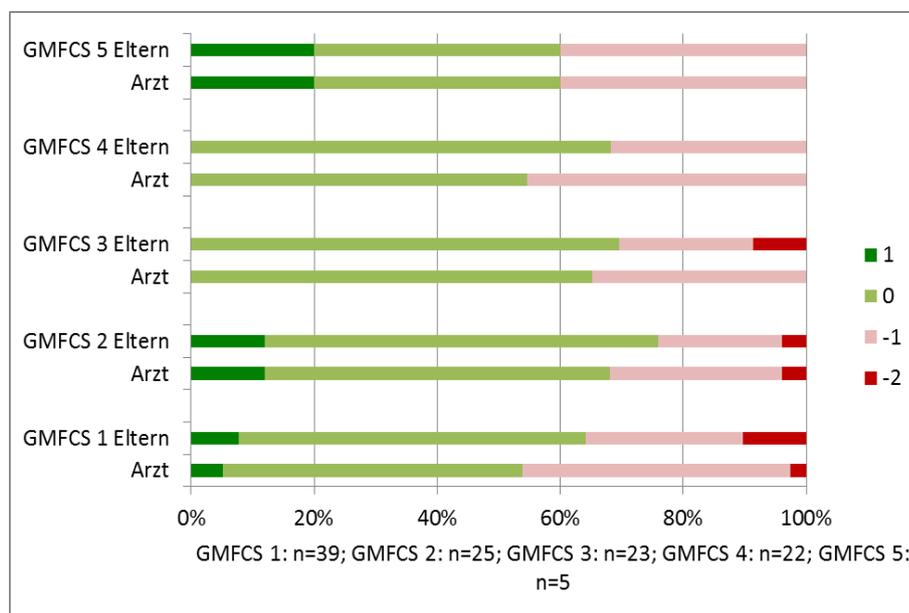


**Abb. 13:** a) GAS von Eltern und Ärzten bei allen bewerteten Sessions und b) GAS in Sessions mit Bewertungen von Eltern als auch Ärzten (rot=Therapieziel nicht erreicht; grün=Therapieziel erreicht); n=Anzahl der Sessions

	Alle Bewertungen (Angaben in %)		Sessions mit Bewertung durch Eltern und Ärzte (Angaben in %)	
	GAS Eltern (n=127)	GAS Ärzte (n=140)	GAS Eltern (n=114)	GAS Ärzte (n=114)
-2	8	2	6	2
-1	25	37	25	39
0	61	57	62	54
1	6	4	6	5
Therapieziel erreicht (GAS 0+1)	67	61	68*	59*
	Alle Bewertungen		Sessions mit Bewertung durch Eltern und Ärzte	
	GAS Eltern (n=127)	GAS Ärzte (n=140)	GAS Eltern (n=114)	GAS Ärzte (n=114)
Mittelwert	-0,4	-0,4	-0,3	-0,4
Standardabweichung	0,7	0,6	0,7	0,6

**Tab. 22:** GAS von Eltern und Ärzten in allen Bewertungen und in Sessions mit Bewertungen von beiden  
 \*p<0,05 für signifikanten Unterschied zwischen Eltern und Ärzten

In Abhängigkeit vom Schweregrad der CP war die Therapie sowohl laut Eltern als auch Ärzten bei Kindern mit GMFCS Level 2 (76% bzw. 68% Therapieerfolg) und GMFCS Level 3 (70% bzw. 65% Therapieerfolg) am erfolgreichsten (vgl. Abb. 14 und Tab. 23).

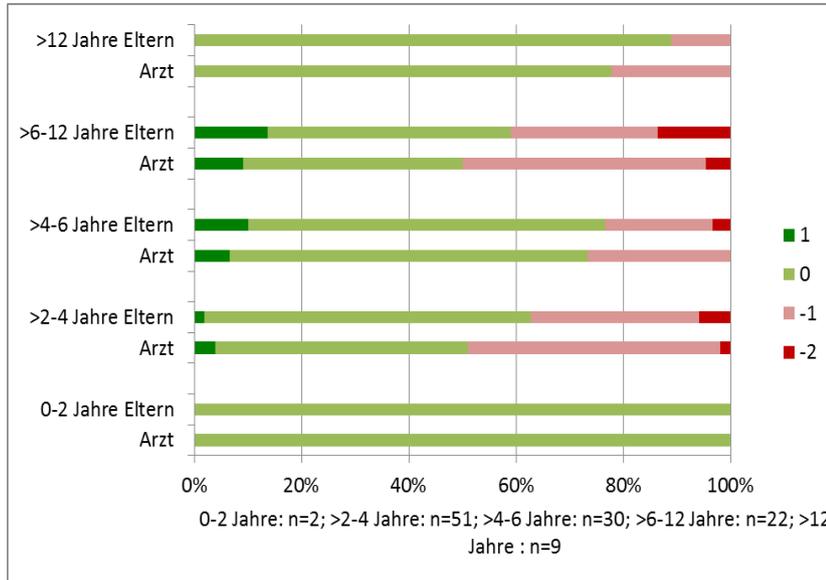


**Abb. 14:** GAS der Eltern und Ärzte nach GMFCS Level in den 114 Sessions mit Bewertung von beiden (rot=Therapieziel nicht erreicht; grün=Therapieziel erreicht); n=Anzahl der Sessions

Angaben in %	GMFCS 1 (n=39)		GMFCS 2 (n=25)		GMFCS 3 (n=23)		GMFCS 4 (n=22)		GMFCS 5 (n=5)		Gesamt (n=114)	
	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt
-2	11	3	4	4	9	0	0	0	0	0	6	2
-1	26	44	20	28	22	35	32	46	40	40	25	39
0	56	49	64	56	70	65	68	55	40	40	62	54
1	8	5	12	12	0	0	0	0	20	20	6	5
Therapieziel erreicht (GAS 0+1)	64	54	76	68	70	65	68	55	60	60	68	59
	GMFCS 1 (n=39)		GMFCS 2 (n=25)		GMFCS 3 (n=23)		GMFCS 4 (n=22)		GMFCS 5 (n=5)		Gesamt (n=114)	
	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt
Mittelwert	-0,4	-0,4	-0,2	-0,2	-0,4	-0,4	-0,3	-0,5	-0,2	-0,2	-0,3	-0,4
Standardabweichung	0,8	0,6	0,7	0,7	0,7	0,5	0,5	0,5	0,8	0,8	0,7	0,6

**Tab. 23:** GAS der Eltern und Ärzte nach GMFCS Level bei allen Sessions mit Bewertungen von beiden

Der Therapieerfolg in Zusammenhang mit dem Alter bei Injektion wird in Abb. 15 und Tab. 24 ersichtlich.



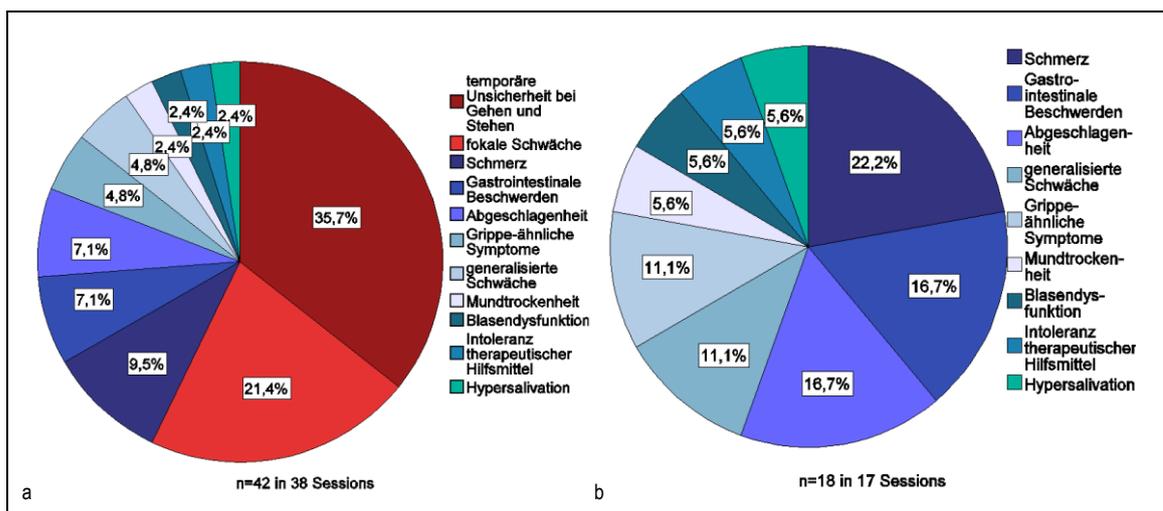
**Abb. 15:** GAS der Eltern und Ärzte nach Alter bei Injektion (rot=Therapieziel nicht erreicht; grün=Therapieziel erreicht); n=Anzahl der Sessions

Angaben in %	0-2 Jahre (n=2)		>2-4 Jahre (n=51)		>4-6 Jahre (n=30)		>6-12 Jahre (n=22)		>12 Jahre (n=9)		Gesamt (n=114)	
	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt
-2	0	0	6	2	3	0	14	5	0	0	6	2
-1	0	0	31	47	21	27	27	46	11	22	25	39
0	100	100	61	47	67	67	46	41	89	78	62	54
1	0	0	2	4	10	7	14	9	0	0	6	5
Therapieziel erreicht (GAS 0+1)	100	100	63	51	77	74	60	50	89	78	68	59
	0-2 Jahre (n=2)		>2-4 Jahre (n=51)		>4-6 Jahre (n=30)		>6-12 Jahre (n=22)		>12 Jahre (n=9)		Gesamt (n=114)	
	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt
Mittelwert	0	0	-0,4	-0,5	-0,2	-0,2	-0,4	-0,5	-0,1	-0,2	-0,3	-0,4
Standardabweichung	0	0	0,6	0,6	0,7	0,6	0,9	0,7	0,3	0,4	0,7	0,6

**Tab. 24:** GAS der Eltern und Ärzte nach Alter bei Behandlung in allen Sessions mit Bewertungen durch beide

#### 4.3.4 Sicherheit und unerwünschte Wirkungen

Bei 16% aller Sessions wurden die in Abb. 16a ersichtlichen „UAW gesamt“ angegeben. In 57% der Fälle handelte es sich hierbei um „therapeutische UAW“ des Botulinumtoxins (definiert als fokale Schwäche oder temporäre Stand- und Gangunsicherheit; siehe 3.3.2). „Andere UAW“ traten bei 7% aller Sessions auf (siehe Abb. 16b). Mit 22% machte dabei Schmerz den größten Anteil aus, gefolgt von gastrointestinalen Beschwerden und Abgeschlagenheit mit jeweils 17%.



**Abb. 16:** a) „UAW gesamt“ bei der Behandlung mit Botulinumtoxin bestehend aus „therapeutischen UAW“ (rot) und „anderen UAW“ (blau); b) Verteilung der „anderen UAW“

„Therapeutische UAW“ und „andere UAW“ nahmen bis zu einer Dosierung von 30 MU/kg KG zu, in den 5 Sessions >30 MU/kg KG traten weder „therapeutische UAW“ noch „andere UAW“ auf (vgl. Tab. 25). In den nachstehenden Tabellen 25-28 sowie den in Kapitel 4.4.4 folgenden Tabellen 37+38 entsprechen Sessions mit „UAW gesamt“ nicht der Summe aus Sessions mit „therapeutischen“ und „anderen UAW“, da es auch Sessions gab, in denen sowohl „therapeutische“ als auch „andere UAW“ auftraten.

Angaben in %	<10 MU/kg KG (n=22)	>10-20 MU/kg KG (n=114)	>20-30 MU/kg KG (n=96)	>30 MU/kg KG (n=5)	Gesamt (n=237)
Sessions ohne „UAW gesamt“	95	84	80	100	84
Sessions mit „anderen UAW“	5	7	8	0	7
Sessions mit „therapeutischen UAW“	0	10	14	0	10
Sessions mit „UAW gesamt“	5	16	20	0	16

**Tab. 25:** UAW und Dosis/kg KG

Tab. 26 verdeutlicht das Auftreten von unerwünschten Wirkungen in Abhängigkeit von der Anzahl der behandelten Muskeln pro Session.

Angaben in %	0-5 Muskeln/ Session (n=32)	6-10 Muskeln/ Session (n=175)	11-15 Muskeln/ Session (n=32)	Gesamt (n=239)
Sessions ohne „UAW gesamt“	84	83	87	84
Sessions mit „anderen UAW“	9	7	6	7
Sessions mit „therapeutischen UAW“	6	11	9	10
Sessions mit „UAW gesamt“	16	17	13	16

**Tab. 26:** UAW und Anzahl behandelter Muskeln/Session

In Tab. 27+28 wird das Auftreten von unerwünschten Wirkungen nach Altersgruppe und GMFCS Level ersichtlich. „Therapeutische UAW“ nach der Injektion traten am häufigsten bei Patienten mit

GMFCS Level 2 (15%) und 3 (14%) auf. Es ergab sich eine signifikante sehr geringe negative Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Auftreten von „anderen UAW“ ( $r=-0,149$ ) bzw. dem Auftreten von „UAW gesamt“ ( $r=-0,139$ ).

Angaben in %	0-2 Jahre (n=6)	>2-4 Jahre (n=92)	>4-6 Jahre (n=64)	>6-12 Jahre (n=54)	>12 Jahre (n=23)	Gesamt (n=239)
Sessions ohne „UAW gesamt“	100	79	89	81	91	84
Sessions mit „anderen UAW“	0	10	5	7	4	7
Sessions mit „therapeutischen UAW“	0	12	6	15	4	10
Sessions mit „UAW gesamt“	0	21	11	19	9	16

**Tab. 27** UAW und Alter bei Injektion

Angaben in %	GMFCS 1 (n=60)	GMFCS 2 (n=46)	GMFCS 3 (n=58)	GMFCS 4 (n=50)	GMFCS 5 (n=24)	Gesamt (n=238)
Sessions ohne „UAW gesamt“	82	74	85	90	96	84
Sessions mit „anderen UAW“	12	13	2	6	0	7
Sessions mit „therapeutischen UAW“	8	15	14	6	4	10
Sessions mit „UAW gesamt“	18	26	15	10	4	16
Rangkorrelation nach Spearman		Korrelationskoeffizient		Signifikanzniveau		
„andere UAW“ und GMFCS Level		-0,149		p<0,05		
„therapeutische UAW“ und GMFCS Level		keine		-		
„UAW gesamt“ und GMFCS Level		-0,139		p<0,05		

**Tab. 28:** UAW und GMFCS Level; Korrelation zwischen „anderen UAW“, „therapeutischen UAW“ bzw. „UAW gesamt“ und GMFCS Level

#### 4.4 Adhärenz zur Behandlung mit Botulinumtoxin

14 der 77 Patienten wurden im Beobachtungszeitraum einmal behandelt (Gruppe A), 49 Patienten erhielten 2-4 Sessions (Gruppe B) und 14 Patienten wurden mehr als viermal behandelt (Gruppe C). Die meisten Patienten wurden dabei zweimal therapiert (39%), gefolgt von ein bzw. vier Sessions pro Patient (jeweils 18,2%) und fünf Sessions pro Patient (9,1%) (vgl. Abb. 17).

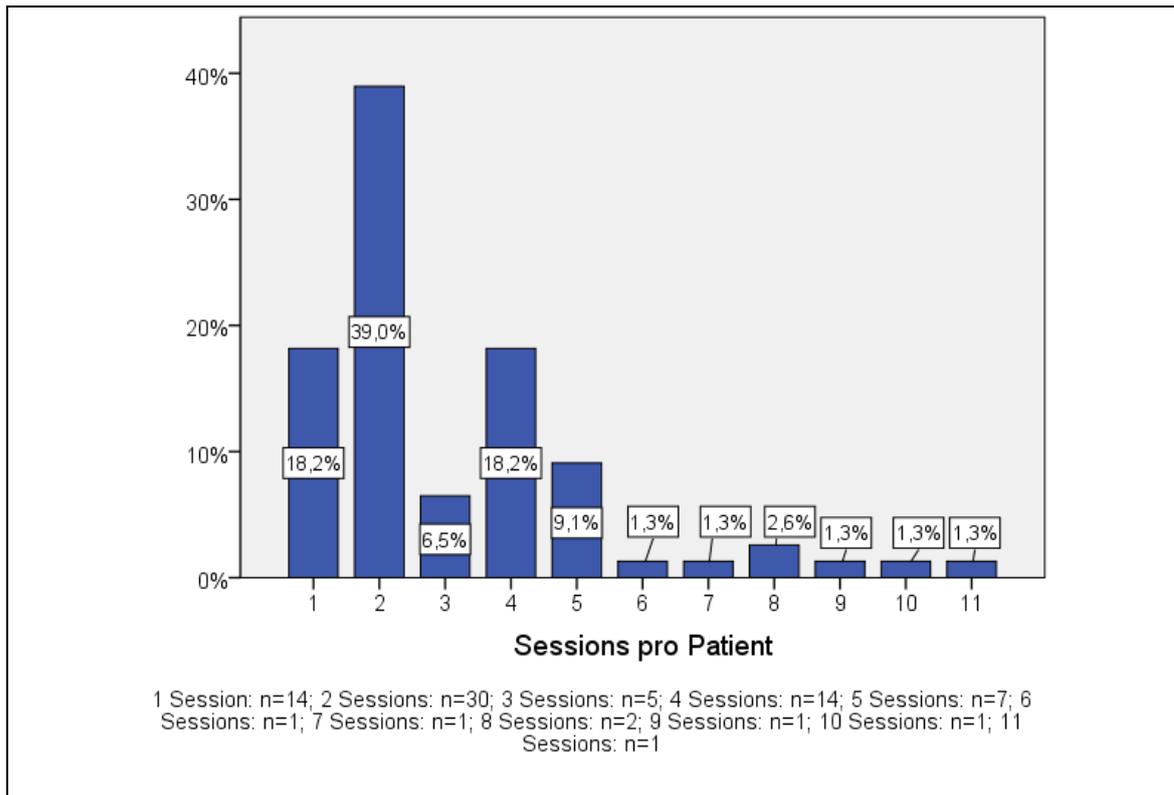


Abb. 17: Sessions pro Patient (prozentuale Verteilung); n=Anzahl der Patienten

#### 4.4.1 Eigenschaften der Kinder und Adhärenz

Kinder mit mehr als einer Session waren im Schnitt bei Therapiebeginn signifikant jünger (Gruppe B: MW 5,6 Jahre; Min. 1,4 Jahre; Max. 19,8 Jahre; Gruppe C: MW 3,9 Jahre; Min. 2,3 Jahre; Max. 8,9 Jahre) als Kinder, die einmal behandelt wurden (MW 7,8 Jahre; Min. 2,4 Jahre; Max. 21,7 Jahre) (vgl. Abb. 18 und Tab. 29). Es zeigte sich ein geringer negativer Zusammenhang zwischen dem Alter bei Therapiebeginn und der Anzahl der Sessions ( $r=-0,280$ ).

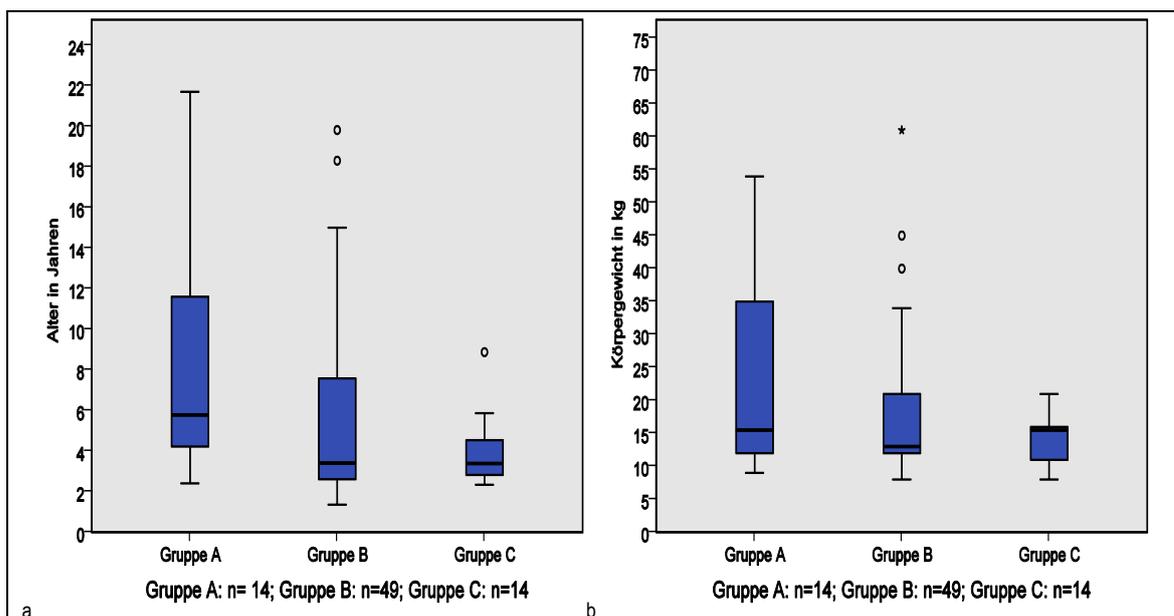


Abb. 18: a) Alter und b) Körpergewicht bei Therapiebeginn für Gruppe A, B und C

Alter in Jahren	Gruppe A (n=14)	Gruppe B (n=49)	Gruppe C (n=14)	Gesamt (n=77)
Mittelwert	7,8*	5,6	3,9	5,7
Median	5,8	3,4	3,4	3,6
Min.	2,4	1,4	2,3	1,4
Max.	21,7	19,8	8,9	21,7
Standardabweichung	5,6	4,5	1,7	4,5
Körpergewicht in kg	Gruppe A (n=14)	Gruppe B (n=49)	Gruppe C (n=14)	Gesamt (n=77)
Mittelwert	21,6	17,7	14,3	17,8
Median	15,5	13	15,5	14
Min.	9	8	8	8
Max.	54	61	21	61
Standardabweichung	14,1	10,2	3,9	10,4
Rangkorrelation nach Spearman		Korrelationskoeffizient		Signifikanzniveau
Alter bei Therapiebeginn und Anzahl Sessions		-0,280		p<0,05

**Tab. 29:** Alter und Körpergewicht bei Therapiebeginn für Gruppe A, B und C; Korrelation zwischen Alter und Anzahl Sessions

\*p<0,05 für signifikanten Unterschied zu Gruppe B und C

Patienten mit GMFCS Level 5 befanden sich signifikant häufiger in Gruppe A als in Gruppe B und C (vgl. Tab. 30). Es zeigte sich ein geringer negativer Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Behandlung und dem Schweregrad der CP sowohl für das GMFCS Level bei Therapiebeginn ( $r=-0,285$ ) als auch bei Therapieende ( $r=-0,307$ ). Der Schweregrad der Erkrankung veränderte sich sowohl bei den Patienten mit 2-4 als auch bei den Patienten mit mehr als vier Behandlungen von Therapiebeginn bis zur letzten Behandlung nicht signifikant (nicht signifikanter Vorzeichen-Test).

Angaben in %	Gruppe A (n=14)	Gruppe B (n=49)		Gruppe C (n=14)		Gesamt (n=77)	
		Erste Session	Letzte Session	Erste Session	Letzte Session	Erste Session	Letzte Session
GMFCS 1	0	21	18	36	29	19	17
GMFCS 2	7	22	32	0	14	16	23
GMFCS 3	36	22	18	43	43	29	26
GMFCS 4	14	21	18	21	14	19	17
GMFCS 5	36*	14*	14*	0*	0*	16	16
GMFCS unbekannt	7	0	0	0	0	1	1
Rangkorrelation nach Spearman		Korrelationskoeffizient		Signifikanzniveau			
GMFCS Level Therapiebeginn und Adhärenz		-0,285		p<0,05			
GMFCS Level Therapieende und Adhärenz		-0,307		p<0,01			

**Tab. 30:** GMFCS Level bei erster und letzter Session für Gruppe A, B und C; Korrelation zwischen GMFCS Level bei erster bzw. letzter Session mit Adhärenz

\*p<0,05 für signifikant verschiedene Verteilung des GMFCS Level 5 zwischen Gruppe A, B, C

#### 4.4.2 Operative Versorgung und Adhärenz

In Gruppe A bestand in 50% der Fälle die Notwendigkeit zur OP, in Gruppe B in 37% und in Gruppe C in 21% der Fälle (vgl. Tab. 31). Kinder aus Gruppe A waren häufiger voroperiert (7%) als Kinder aus Gruppe B (4%) und Gruppe C (0%). Es zeigte sich ein geringer negativer Zusammenhang zwischen dem Abbruch der Therapie aufgrund einer OP Indikation und der Adhärenz ( $r=-0,248$ ).

Angaben in %	Gruppe A (n=14)	Gruppe B (n=49)	Gruppe C (n=14)	Gesamt (n=77)
OP vor Behandlung	7	4	0	4
OP während Behandlung	0	2	7	3
Drop Out OP	43	25	14	26
OP vor Behandlung und Drop Out OP	0	6	0	4
Notwendigkeit einer OP	50	37	21	37

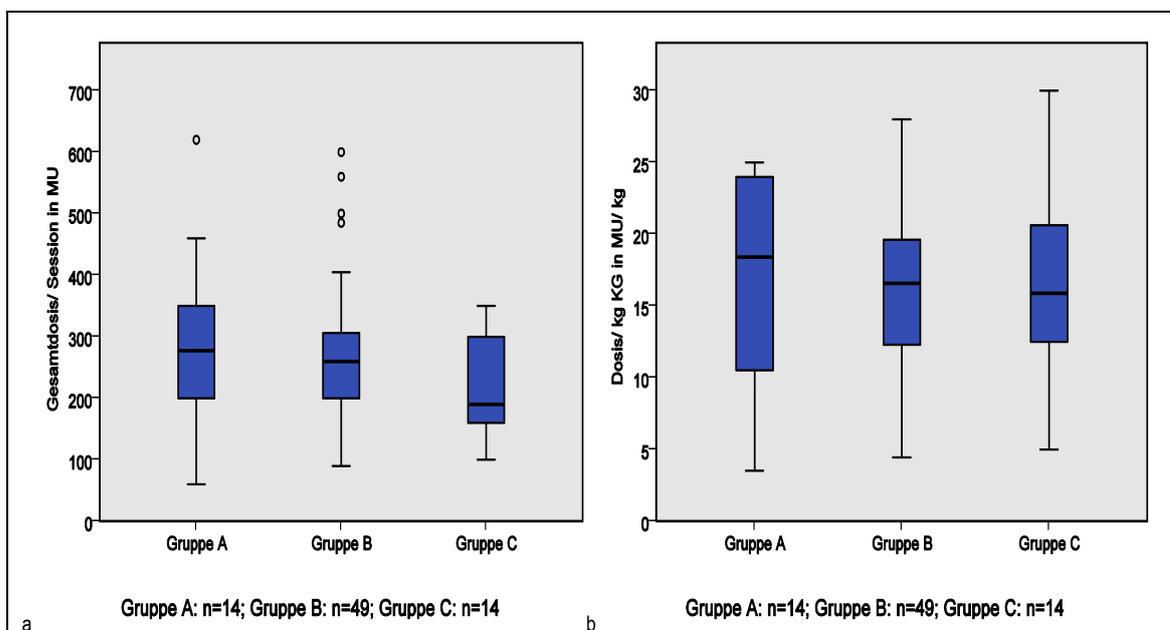
  

Rangkorrelation nach Spearman	Korrelationskoeffizient	Signifikanzniveau
Drop Out OP und Adhärenz	-0,248	p<0,05

**Tab. 31:** Häufigkeit einer OP vor und während Behandlung bzw. OP als Therapieabbruchgrund für Gruppe A, B und C; Korrelation zwischen Adhärenz und Drop Out OP

#### 4.4.3 Dosierung bzw. Anzahl behandelter Muskeln und Adhärenz

Die verabreichte Gesamtdosis und gewichtsadaptierte Dosis unterschieden sich bei Therapiebeginn nicht signifikant zwischen Patienten aus Gruppe A (MW 293,9 MU bzw. MW 16,7 MU/kg KG), Gruppe B (MW 266,3 MU bzw. MW 16,2 MU/kg KG) und Gruppe C (MW 220,3 MU bzw. MW 16,3 MU/kg KG (vgl. Abb. 19 und Tab. 32).



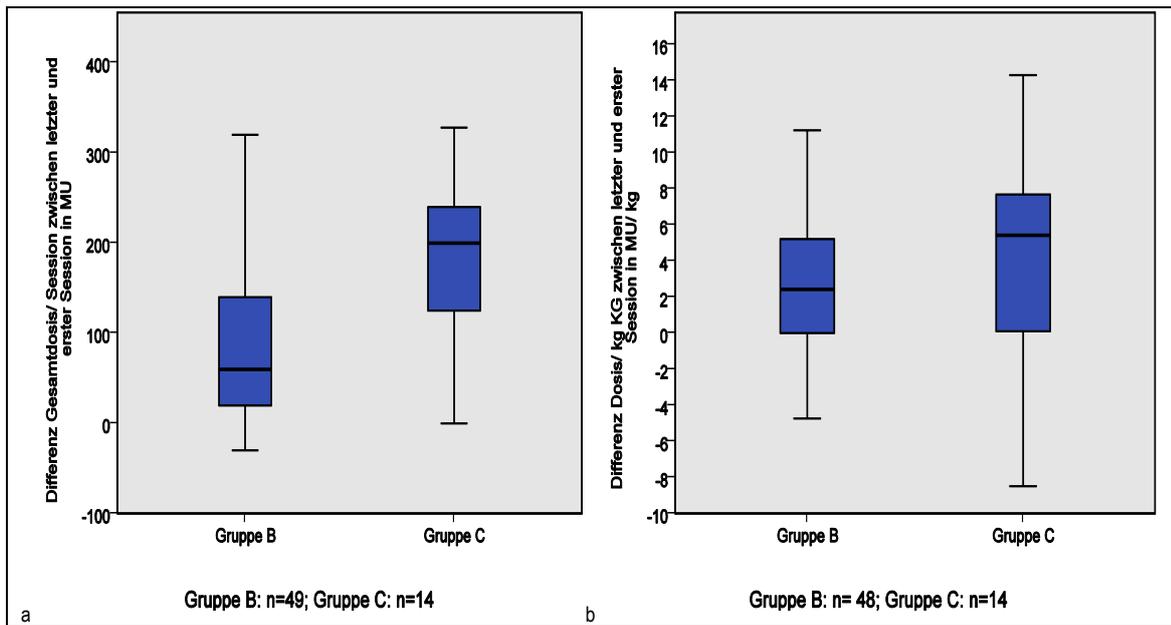
**Abb. 19:** a) Gesamtdosis/Session und b) und gewichtsadaptierte Dosis/Session bei Therapiebeginn für Gruppe A, B und C

	Gruppe A (n=14)		Gruppe B (n=49)		Gruppe C (n=14)		Gesamt (n=77)	
	Dosis in MU	Dosis/kg KG	Dosis in MU	Dosis/kg KG	Dosis in MU	Dosis/kg KG	Dosis in MU	Dosis/kg KG
Mittelwert	293,9	16,7	266,3	16,2	220,3	16,3	262,9	16,3
Median	277,5	18,4	260	16,6	190	15,9	255,0	16,7
Min.	60	3,5	90	4,4	100	5	60,0	3,5
Max.	620	25	600	28	350	30	620,0	30,0
Standardabweichung	136,2	7,7	117,3	5,1	78,5	6,4	115,9	5,8

**Tab. 32:** Gesamtdosis/Session und Dosis/kg KG für Gruppe A, B und C bei Therapiebeginn

Die Gesamtdosis nahm bei den Kindern in Gruppe B von der ersten bis zur letzten Session im Schnitt um 76,7 MU (Min. -30 MU; Max. 320 MU) und die Dosis/kg KG um mittlere 2,8 MU/kg KG

(Min. -4,7 MU/kg; Max. 11,3 MU/kg) zu. Die Kinder in Gruppe C bekamen am Ende im Schnitt 185 MU (Min. 0 MU; Max. 328 MU) bzw. 4,2 MU/kg KG (Min. -8,5 MU/kg; Max. 14,3 MU/kg) mehr injiziert (vgl. Abb. 20 und Tab. 33). Die Gesamtdosis bzw. Dosis/kg KG bei letzter Behandlung war in beiden Gruppen sowie in der Gesamtheit aller Patienten mit mehr als einer Behandlung nach dem Wilcoxon-Test signifikant verschieden von den jeweiligen Werten in der ersten Session. Die Korrelationstestung ergab einen geringen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Sessions und der Erhöhung der Dosis/kg KG ( $r=0,260$ ) bzw. einen mittleren Zusammenhang zwischen der Anzahl der Sessions und der Erhöhung der Gesamtdosis ( $r=0,591$ ).

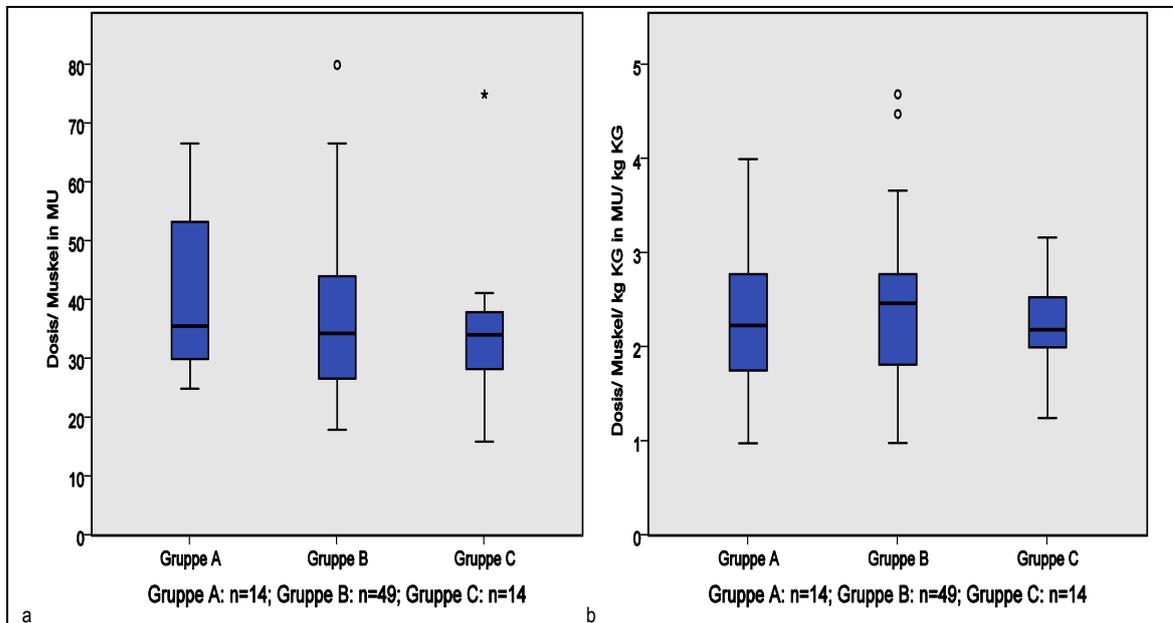


**Abb. 20:** a) Differenz Gesamtdosis und b) Differenz Dosis/kg KG zwischen erster und letzter Session für Patienten mit mehr als einer Session

Differenz Gesamtdosis zwischen letzter und erster Session in MU	Gruppe B (n=49)	Gruppe C (n=14)	Gesamt (n=63)
Mittelwert	76,7**	185,4**	100,9**
Median	60	200	80
Min.	-30	0	-30
Max.	320	328	328
Standardabweichung	73,3	96,3	90,4
Differenz Dosis/kg KG zwischen letzter und erster Session in MU/kg	Gruppe B (n=48)	Gruppe C (n=14)	Gesamt (n=62)
Mittelwert	2,8**	4,2*	3,1*
Median	2,4	5,4	2,8
Min.	-4,7	-8,5	-8,5
Max.	11,3	14,3	14,3
Standardabweichung	3,5	6,2	4,2
Rangkorrelation nach Spearman		Korrelationskoeffizient	Signifikanzniveau
Differenz Gesamtdosis und Anzahl Sessions		0,591	p<0,01
Differenz Dosis/kg KG und Anzahl Sessions		0,260	p<0,05

**Tab. 33:** Differenz Gesamtdosis und Dosis/kg KG zwischen erster und letzter Session für Patienten mit mehr als einer Session; Korrelation zwischen Differenz Gesamtdosis bzw. Differenz Dosis/kg KG und Anzahl Sessions  
\*p<0,05 bzw. \*\*p<0,001 für signifikant unterschiedliche Dosierung in erster und letzter Session

Die Dosis/Muskel und Dosis/Muskel/kg KG waren bei der ersten Session ebenfalls nicht signifikant verschieden zwischen Patienten aus Gruppe A (MW 41,2 MU bzw. 2,3 MU/kg KG), Gruppe B (MW 37,7 MU bzw. 2,4 MU/kg KG) und Gruppe C (MW 34,6 MU bzw. 2,6 MU/kg) (siehe Abb. 21 und Tab. 34).

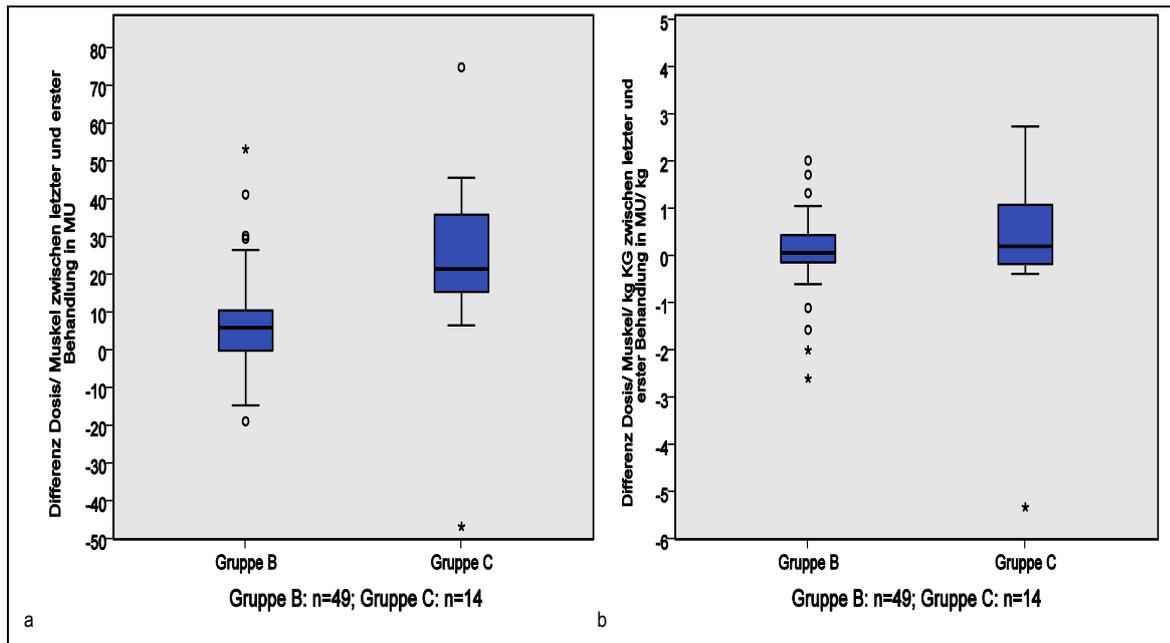


**Abb. 21:** a) Dosis/Muskel und b) Dosis/Muskel/kg KG bei Therapiebeginn für Gruppe A, B, C

	Gruppe A (n=14)		Gruppe B (n=49)		Gruppe C (n=14)		Gesamt (n=77)	
	Dosis/ Muskel in MU	Dosis/ Muskel/ kg KG in MU/kg						
Mittelwert	41,2	2,3	37,7	2,4	34,6	2,6	37,8	2,4
Median	35,6	2,2	34,4	2,4	34,2	2,2	35,0	2,4
Min.	25	1	18	1	16	1,3	16,0	1,0
Max.	66,7	4	80	4,7	75	4,8	80,0	4,8
Standard- abweichung	14,4	0,9	13,8	0,7	13,5	1,5	13,8	1,0

**Tab. 34:** Dosis/Muskel und Dosis/Muskel/kg KG für Gruppe A, B, C bei erster Session

In Gruppe B stieg die Dosis/Muskel von der ersten zur letzten Session um mittlere 6,9 MU/Muskel (Min. -18,8 MU/Muskel; Max. 53,3 MU/Muskel) und in Gruppe C um mittlere 22,8 MU/Muskel (Min. -46,7 MU/Muskel; Max. 75 MU/Muskel) an. In beiden Gruppen sowie der Gesamtheit war die Dosis/Muskel bei Therapiebeginn nach dem Wilcoxon-Test signifikant verschieden von der Dosis/Muskel bei letzter Session. Es zeigte sich eine signifikante geringe Korrelation zwischen der Anzahl der Sessions und der Dosiserhöhung/Muskel ( $r=0,459$ ). Die Dosis/Muskel/kg KG erhöhte sich in Gruppe B um mittlere 0,1 MU/kg (Min. -2,6 MU/kg; Max. 2 MU/kg) und in Gruppe C um mittlere 0,2 MU/kg (Min. -5,3 MU/kg; Max. 2,8 MU/kg) (siehe Abb. 22 und Tab. 35). In der Gesamtheit war die anfängliche Dosis/Muskel/kg KG nach dem Wilcoxon-Test signifikant verschieden von derjenigen bei der letzten Session.



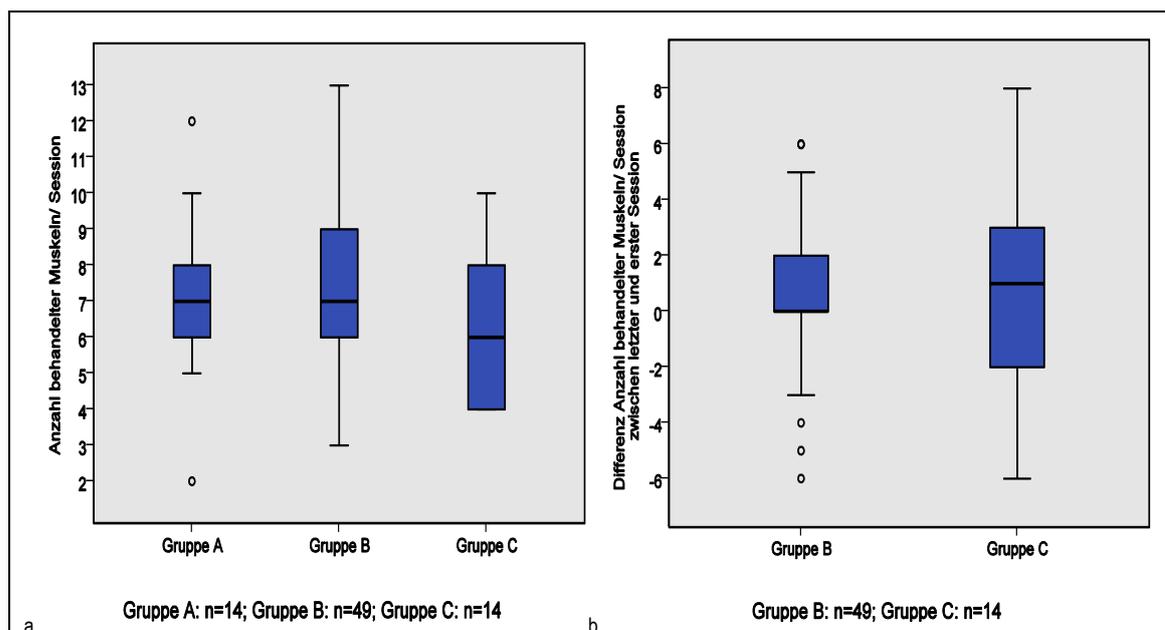
**Abb. 22:** a) Differenz Dosis/Muskel und b) Differenz Dosis/Muskel/kg KG zwischen letzter und erster Behandlung für Patienten mit mehr als einer Session

Differenz Dosis/Muskel zwischen letzter und erster Session in MU	Gruppe B (n=49)	Gruppe C (n=14)	Gesamt (n=63)
Mittelwert	6,9**	22,8*	10,5**
Median	6,1	21,6	7,5
Min.	-18,8	-46,7	-46,7
Max.	53,3	75	75
Standardabweichung	13,1	26,5	18
Differenz Dosis/Muskel/kg KG zwischen letzter und erster Session in MU/kg	Gruppe B (n=48)	Gruppe C (n=14)	Gesamt (n=62)
Mittelwert	0,1	0,2	0,1*
Median	0,1	0,2	0,1
Min.	-2,6	-5,3	-5,3
Max.	2,0	2,8	2,8
Standardabweichung	0,8	1,8	1,1
Rangkorrelation nach Spearman		Korrelationskoeffizient	Signifikanzniveau
Differenz Dosis/Muskel und Anzahl Sessions		0,459	p<0,01

**Tab. 35:** Differenz Dosis/Muskel und Dosis/Muskel/kg KG zwischen letzter und erster Behandlung für Gruppe A, B, C; Korrelation zwischen Differenz Dosis/Muskel und Anzahl Sessions

\*p<0,05 bzw. \*\*p<0,001 für signifikant verschiedene Dosierung in erster und letzter Session

In Gruppe A wurden anfangs im Schnitt 7,2 Muskeln (Min. 2; Max. 12) injiziert, in Gruppe B 7,3 (Min. 3; Max. 13) und in Gruppe C 6,7 (Min. 4; Max. 10) Muskeln. Die Werte waren nicht signifikant verschieden. Die Anzahl der behandelten Muskeln stieg bei Patienten aus Gruppe B im Laufe der Zeit um mittlere 0,7 Muskeln (Min. -6; Max. 6) und in Gruppe C im Schnitt um einen Muskel/Session (Min. -6; Max. 8) (siehe Abb. 23 und Tab. 36). In der Gesamtheit der Kinder mit mehr als einer Session zeigte sich ein nach dem Wilcoxon-Test signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl behandelter Muskeln bei erster und letzter Session.



**Abb. 23:** a) Anzahl der behandelten Muskeln bei erster Session für Gruppe A, B und C und b) Differenz der Anzahl der behandelten Muskeln zwischen letzter und erster Session bei Patienten mit mehr als einer Behandlung (Gruppe B und C)

Anzahl behandelte Muskeln erste Session	Gruppe A (n=14)	Gruppe B (n=49)	Gruppe C (n=14)	Gesamt (n=77)
Mittelwert	7,2	7,3	6,7	7,2
Median	7	7	6	7,0
Min.	2	3	4	2,0
Max.	12	13	10	13,0
Standardabweichung	2,5	2,6	2,3	12,5
Differenz Anzahl behandelte Muskeln zwischen letzter und erster Session		Gruppe B (n=49)	Gruppe C (n=14)	Gesamt (n=63)
Mittelwert		0,7	1	0,8*
Median		0	1	0
Min.		-6	-6	-6
Max.		6	8	8
Standardabweichung		2,7	3,5	2,9

**Tab. 36:** Anzahl der behandelten Muskeln/Session bei Therapiebeginn und Differenz der Anzahl behandelte Muskeln zwischen letzter und erster Session

\*  $p < 0,05$  für signifikant verschiedene Anzahl behandelte Muskeln in erster und letzter Session

#### 4.4.4 Unerwünschte Wirkungen und Adhärenz

In Gruppe A traten in 7% der Fälle UAW auf, in Gruppe B in 16% und in Gruppe C in 21% der ersten Sessions (vgl. Tab. 37). Insgesamt betrug in Gruppe B der Anteil von Sessions mit UAW 18% und in Gruppe C 14% (siehe Tab. 38).

Angaben in %	Therapiebeginn			
	Gruppe A (n=14)	Gruppe B (n=49)	Gruppe C (n=14)	Gesamt (n=77)
Sessions ohne „UAW gesamt“	93	84	79	84
Sessions mit „anderen UAW“	0	6	14	7
Sessions mit „therapeutischen UAW“	7	12	7	10
Sessions mit „UAW gesamt“	7	16	21	16

**Tab. 37:** Auftreten von „anderen UAW“, „therapeutischen UAW“ und „UAW gesamt“ bei Therapiebeginn im Zusammenhang mit der Adhärenz

Angaben in %	Alle Sessions			
	Gruppe A (n=14)	Gruppe B (n=131)	Gruppe C (n=94)	Gesamt (n=239)
Sessions ohne „UAW gesamt“	93	82	86	84
Sessions mit „anderen UAW“	0	8	6	7
Sessions mit „therapeutischen UAW“	7	12	9	10
Sessions mit „UAW gesamt“	7	18	14	16

**Tab. 38:** Auftreten von „anderen UAW“, „therapeutischen UAW“ und „UAW gesamt“ bei allen Sessions im Zusammenhang mit der Adhärenz

#### 4.4.5 Therapieerfolg und Adhärenz

Für den Therapiebeginn lagen insgesamt 52 Beurteilungen des Therapieerfolgs nach der Goal Attainment Scale von den Ärzten und 43 Beurteilungen von den Eltern vor. 41 Sessions wurden sowohl von den Ärzten als auch von den Eltern bewertet. Von den Patienten, bei denen die Therapie nach der ersten Session abgebrochen wurde, hatten sowohl nach Meinung der Eltern als auch nach Meinung der Ärzte 50% der Kinder das Therapieziel erreicht (MW GAS -0,5). In Gruppe B waren laut Eltern 68% der ersten Sessions erfolgreich (MW GAS -0,4), laut Ärzten 57% (MW GAS -0,3). Bei den Kindern aus Gruppe C wurde das Therapieziel in der ersten Session sowohl laut Ärzten als auch Eltern in 67% erreicht (MW GAS -0,3) (siehe Abb. 24a und Tab. 39). Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Therapieerfolg bei Therapiebeginn und der Adhärenz.

In Gruppe B wurde das Therapieziel laut Eltern in 69% und laut Ärzten in 61% aller Sessions erreicht. In Gruppe C betrug nach Meinung der Eltern der Anteil der erfolgreichen Behandlungen 69% und nach Meinung der Ärzte 59% (vgl. Abb. 24b und Tab. 40). Es ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Therapieerfolg bei allen Sessions und der Adhärenz.



**Abb. 24:** a) GAS der Eltern und Ärzte bei Therapiebeginn und b) GAS der Eltern und Ärzte in allen Sessions, in denen sowohl Bewertungen durch die Ärzte als auch Eltern vorlagen (rot=Therapieziel nicht erreicht; grün=Therapieziel erreicht); n=Anzahl der Sessions

Angaben in % aller ersten Sessions	Gruppe A (n=4)		Gruppe B (n=28)		Gruppe C (n=9)		Gesamt (n=41)	
	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt
-2	0	0	11	0	0	0	7	0
-1	50	50	21	43	33	33	27	41
0	50	50	61	46	67	67	61	51
1	0	0	7	11	0	0	5	8
Therapieziel erreicht (0+1)	50	50	68	57	67	67	66	59
GAS erste Session	Gruppe A (n=4)		Gruppe B (n=28)		Gruppe C (n=9)		Gesamt (n=41)	
	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt
Mittelwert	-0,5	-0,5	-0,4	-0,3	-0,3	-0,3	-0,4	-0,3
Standardabweichung	0,6	0,6	0,8	0,7	0,5	0,5	0,7	0,6

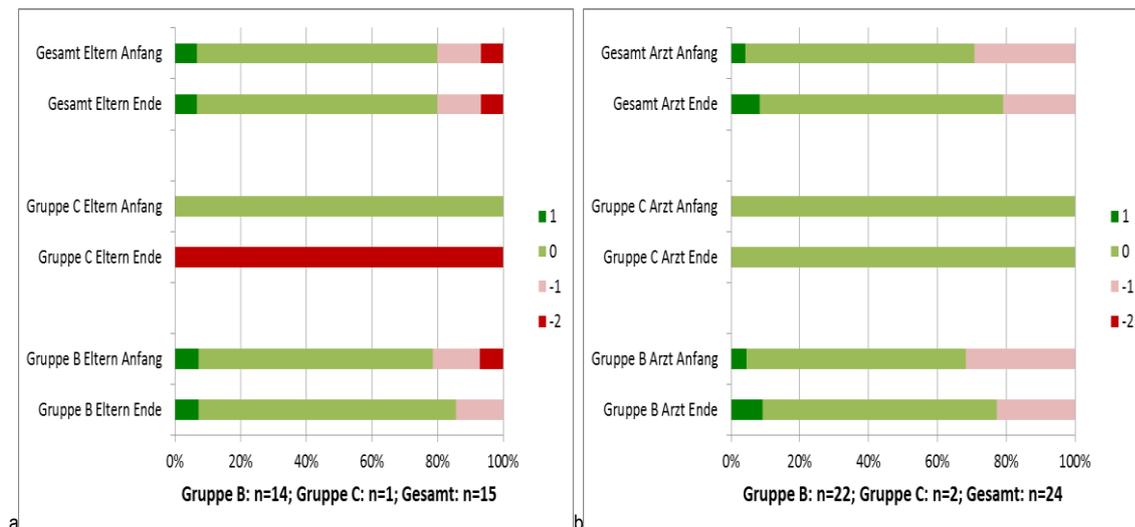
**Tab. 39:** GAS der Eltern und Ärzte in allen ersten Sessions, in denen sowohl Bewertungen von den Ärzten als auch von den Eltern vorlagen, im Zusammenhang mit der Adhärenz

Angaben in % aller Sessions	Gruppe A (n=4)		Gruppe B (n=61)		Gruppe C (n=49)		Gesamt (n=114)	
	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt
-2	0	0	5	0	8	4	6	2
-1	50	50	26	39	23	37	26	39
0	50	50	62	53	63	57	62	54
1	0	0	7	8	6	2	6	5
Therapieziel erreicht (0+1)	50	50	69	61	69	59	68	59
GAS alle Sessions	Gruppe A (n=4)		Gruppe B (n=61)		Gruppe C (n=49)		Gesamt (n=114)	
	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt	Eltern	Arzt
Mittelwert	-0,5	-0,5	-0,3	-0,3	-0,3	-0,4	-0,3	-0,4
Standardabweichung	0,6	0,6	0,7	0,6	0,7	0,6	0,7	0,6

**Tab. 40:** GAS der Eltern und Ärzte bei allen Sessions, in denen sowohl Bewertungen von den Ärzten als auch von den Eltern vorlagen, im Zusammenhang mit der Adhärenz

Bei 15 der Kinder mit Therapieabbruch wurde der Therapieerfolg der letzten und der ersten Session von den Eltern und bei 24 Kindern von den Ärzten bewertet. Bei den 15 Kindern, die für die Auswertung der Entwicklung des Therapieerfolgs nach Meinung der Eltern zur Verfügung standen, veränderte sich der Therapieerfolg im Schnitt nicht (80%; MW -0,2). In Gruppe B wich laut Eltern der Therapieerfolg der letzten Session in nur vier von 14 Fällen vom Erfolg der ersten Session ab: Das Therapieziel wurde bei der letzten Session in 86% und bei Therapiebeginn von denselben Patienten in 78% erreicht (siehe Abb. 25a und Tab. 41). In Gruppe C gab es nur einen Patienten mit verfügbarer GAS der Eltern bei Therapiebeginn und -ende. Dieser hatte anfangs das Ziel der Behandlung erreicht, wohingegen bei Ende der Therapie keine Veränderung durch die Behandlung für die Eltern feststellbar war. Nach Einschätzung der Ärzte verbesserte sich das Outcome der Therapie bei den 24 Kindern, bei denen sowohl der Erfolg der ersten als auch letzten Session ausgewertet werden konnte, insgesamt von 71% (MW -0,3) auf 79% (MW -0,1) (siehe Abb. 25b und Tab. 41). Bei 22 Kindern aus Gruppe B wurde sowohl die erste als auch letzte Behandlung von den Ärzten bewertet. Bei zehn dieser Kinder veränderte sich die GAS der ersten Session, bei vier Kindern wurde sie schlechter, bei sechs Kindern besser. Im Schnitt wurde in dieser Gruppe das Therapieziel bei Therapieende in 77% und bei Therapiebeginn in

68% erreicht. In Gruppe C standen die Daten von zwei Kindern zur Verfügung, bei beiden wurde sowohl bei Beginn, als auch bei Therapieende das Ziel der Behandlung erreicht. Im Vorzeichen-Test zeigte sich weder in den Untergruppen noch in der Gesamtheit eine signifikante Veränderung des Therapieerfolgs nach Meinung der Eltern oder Ärzte. Die Gesamtdosis, Dosis/kg KG, Dosis/Muskel und Dosis/Muskel/kg KG stiegen auch bei diesen 39 Patienten, bei denen die Entwicklung des Therapieerfolgs berechnet werden konnte, nach dem Wilcoxon-Test signifikant von der ersten zur letzten Session an ( $p < 0,001$ ) (entsprechend Punkt 4.4.3 für alle Patienten mit mehr als einer Session).



**Abb. 25:** Vergleich GAS bei letzter Session mit GAS bei erster Session bei Patienten mit mehr als einer Session und Therapieabbruch a) nach Einschätzung der Eltern und b) der Ärzte (rot=Therapieziel nicht erreicht; grün=Therapieziel erreicht); n=Anzahl der Sessions

Angaben in %	Gruppe B				Gruppe C				Gesamt			
	GAS Eltern (n=14)		GAS Arzt (n=22)		GAS Eltern (n=1)		GAS Arzt (n=2)		GAS Eltern (n=15)		GAS Arzt (n=24)	
	A	E	A	E	A	E	A	E	A	E	A	E
-2	7	0	0	0	0	100	0	0	7	7	0	0
-1	14	14	32	23	0	0	0	0	13	13	29	21
0	71	79	64	68	100	0	100	100	73	73	67	71
1	7	7	4	9	0	0	0	0	7	7	4	8
Therapieziel erreicht (0+1)	78	86	68	77	100	0	100	100	80	80	71	79
	Gruppe B				Gruppe C				Gesamt			
	GAS Eltern (n=14)		GAS Arzt (n=22)		GAS Eltern (n=1)		GAS Arzt (n=2)		GAS Eltern (n=15)		GAS Arzt (n=24)	
	A	E	A	E	A	E	A	E	A	E	A	E
Mittelwert	-0,2	-0,1	-0,3	-0,1	0	-2	0	0	-0,2	-0,2	-0,3	-0,1
Standardabweichung	0,7	0,5	0,6	0,6	-	-	0	0	0,7	0,7	0,5	0,5

**Tab. 41:** Vergleich GAS bei letzter Session (E) mit GAS bei erster Session (A) bei Patienten mit mehr als einer Session und Therapieabbruch

#### 4.4.6 Gründe für den Therapieabbruch

61 der 77 Kinder (79%) brachen die Therapie ab, bei fast einem Drittel der Kinder war der Grund nicht bekannt. Bei einem weiteren Drittel stellte sich die Indikation zur operativen Korrektur. 8% hatten das Therapieziel erreicht, 13% beendeten die Behandlung, da sie keinen Erfolg zeigte. Bei 3% wurde lediglich das Präparat für die Injektion von Onabotulinumtoxin (Botox®) auf ein anderes Botulinumtoxin-Präparat gewechselt. Die restlichen 7% beendeten die Therapie aus verschiedenen anderen Gründen (vgl. Abb. 26 und Tab. 42).

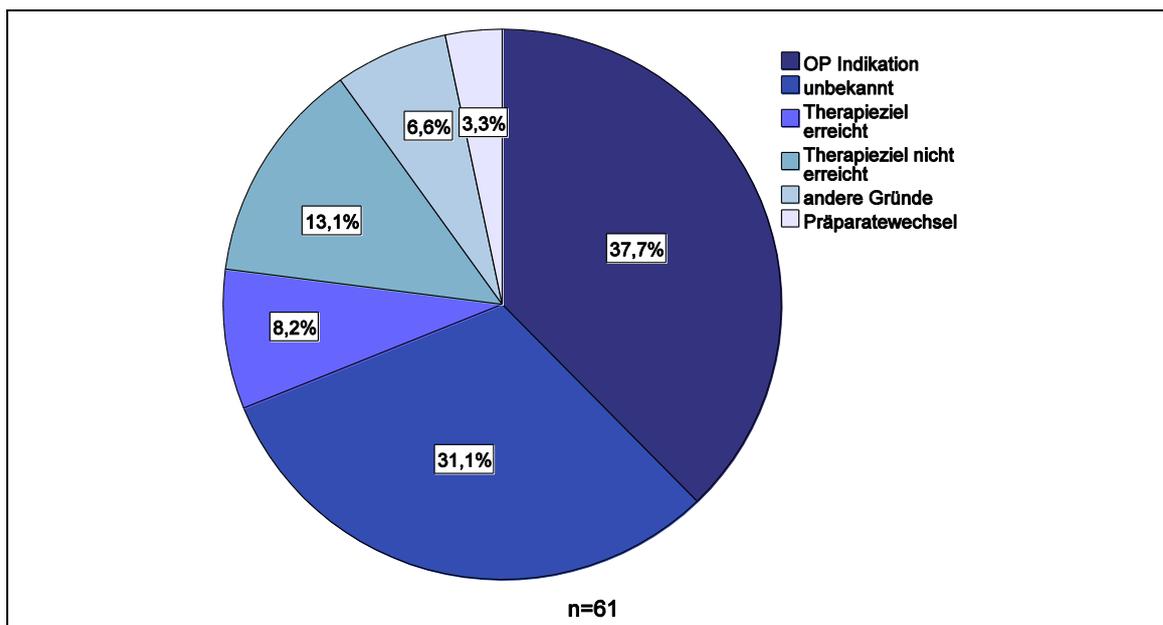


Abb. 26.: Gründe für den Therapieabbruch

Angaben in %	GMFCS 1 (n=9)	GMFCS 2 (n=14)	GMFCS 3 (n=17)	GMFCS 4 (n=8)	GMFCS 5 (n=12)	Gesamt (n=60)
OP Indikation	22	50	18	63	50	38
Therapieziel erreicht	22	0	6	25	0	8
Therapieziel nicht erreicht	11	0	18	12	25	13
Andere Gründe	11	7	12	0	0	7
Präparatewechsel	11	0	6	0	0	3
Unbekannt	22	43	41	0	25	31

Tab. 42: Gründe für den Therapieabbruch nach GMFCS Level

Tab. 43 zeigt die Verteilung der verschiedenen Abbruchgründe zwischen Gruppe A, B und C.

Angaben in %	Gruppe A (n=14)	Gruppe B (n=49)	Gruppe C (n=14)	Gesamt (n=77)
Therapie beendet	93	77,6	71,4	79,2
Therapie nicht beendet	7	22,5	28,6	20,8
Angaben in %	Gruppe A (n=13)	Gruppe B (n=38)	Gruppe C (n=10)	Gesamt (n=61)
OP Indikation	46	39	20	38
Therapieziel erreicht	8	8	10	8
Therapieziel nicht erreicht	23	11	10	13
Andere Gründe	0	8	10	7
Präparatewechsel	0	0	20	3
Unbekannt	23	34	30	31

Tab. 43: Anteil von Patienten mit beendeter Therapie und Gründe für einen Therapieabbruch nach Gruppe A, B, C



## 5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es einen Überblick über das integrative Therapiekonzept bei Kindern mit bilateral spastischer Cerebralparese (BSCP) zu geben und im Rahmen dessen vor allem das Behandlungsschema mit intramuskulär injiziertem Botulinumtoxin zu analysieren. In Abhängigkeit des Schweregrads der Erkrankung waren hierbei neben der Dosierung, Anzahl behandelter Muskeln, Behandlungsdauer und Frequenz der Sessions vor allem der Therapieerfolg und das Auftreten von Nebenwirkungen von Interesse. Außerdem sollte vorliegende Arbeit herausarbeiten, welche patientenspezifischen und behandlungsbezogenen Faktoren eine Adhärenz zur Behandlung mit Botulinumtoxin begünstigen bzw. welche Gründe zu einem Therapieabbruch führen.

Die Punkte der Fragestellung werden im folgenden Abschnitt durch eine kritische Auseinandersetzung mit den Ergebnissen sowie deren Einordnung in die aktuelle Literatur erörtert.

### 5.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste 77 Kinder mit BSCP, die von Januar 2003 bis Dezember 2008 mit Botulinumtoxin A behandelt wurden. Fast zwei Drittel (65%) der Kinder waren männlich. Durch die Einteilung der Kinder nach dem Schweregrad der Erkrankung in das Gross Motor Function Classification System (GMFCS) stand ein reliables, valides und stabiles System zur Einschätzung der motorischen Fähigkeiten zur Verfügung (14, 15, 18): Hiernach ergab sich für den Großteil der Kinder bei Therapiebeginn ein mittlerer Schweregrad (GMFCS Level 3: 29%), gefolgt von GMFCS Level 1 und 4 (jeweils 19%), und Level 2 und 5 (jeweils 16%). Bei über 70% der Kinder wurde bis zum sechsten Lebensjahr mit der Therapie begonnen (MW 5,7 Jahre $\pm$ 4,5 Jahre), also innerhalb des Zeitfensters der kindlichen motorischen Entwicklung. Dadurch konnte das motorische Entwicklungspotential der Kinder optimal genutzt und Komplikationen wie Kontrakturen frühzeitig entgegengewirkt werden (6, 32, 45, 46, 59, 90).

### 5.2 Integratives Therapiekonzept

Die intramuskuläre Injektion von Botulinumtoxin A sollte bei Kindern mit BSCP im Rahmen eines integrativen Konzeptes mit anderen Therapieansätzen kombiniert werden, um einen optimalen Therapieerfolg zu erreichen (1, 6, 91). Diese multimodale Behandlung mit funktionellen Therapien, Hilfsmitteln, Operationen und oraler antispastischer Medikation war auch bei unserem

Patientenkollektiv gewährleistet. Die auf die Behandlung der CP spezialisierte Motorik- und Interventionsambulanz des Haunerschen Kinderspitals unterstand während des gesamten Beobachtungszeitraums der Leitung von Dr. Steffen Berweck und die Patienten wurden vom selben Team aus Ärzten und Physiotherapeuten kontinuierlich betreut. Dadurch war es möglich über einen Zeitraum von sechs Jahren einen an die individuellen Bedürfnisse der Kinder angepassten Therapieplan zu gewährleisten (25).

### **5.2.1 Funktionelle Therapien**

Einen wichtigen Bestandteil des integrativen Therapiekonzeptes bei Kindern mit CP bilden funktionelle Therapien wie Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie. Diese sollen die motorische Entwicklung der Kinder fördern und der Dezentrierung von Gelenken durch die Spastizität vorgreifen. Allerdings gibt es nach wie vor nur unzureichende Daten zu Evidenz, optimaler Dauer und Häufigkeit der Therapien. Funktionelle Therapien sind je nach Alter für 50-100% der Kinder mit GMFCS Level 1-3 und für 75-100% der Kinder mit GMFCS Level 4 und 5 sinnvoll (1, 6, 22). 96% unserer Kinder waren mit Physiotherapie versorgt, 65% erhielten Ergotherapie und 34% Logopädie. Bei zwei Kindern mit GMFCS Level 5 und einem Kind mit GMFCS Level 3 bestand kein Hinweis auf den Erhalt von Physiotherapie, allerdings wurden zwei dieser drei Kinder nach der ersten Session andernorts weiterbehandelt, sodass keine weiteren Informationen erhoben werden konnten. Bezüglich der logopädischen Betreuung der Kinder bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den fünf GMFCS Level. In unserem Kollektiv stieg die Versorgung mit Logopädie von GMFCS Level 1 mit 15% nach GMFCS Level 4 mit 69% an, es zeigte sich eine geringe Korrelation zwischen GMFCS Level 1 bis 4 und dem Erhalt von Logopädie ( $r=0,363$ ). Sprachprobleme nehmen mit dem Schweregrad der CP zu und vor allem Kinder mit GMFCS Level 4 und 5 leiden unter schweren Dysarthrien, Kommunikationsschwierigkeiten sowie Dysphagie bzw. können teilweise nur noch nonverbal kommunizieren (92, 93). Bei Kindern mit GMFCS Level 5 nahm die sprachtherapeutische Versorgung in unserem Kollektiv wieder ab (17%). Ziele der Logopädie sind bei Kindern mit GMFCS Level 5 aufgrund der Schwere der Erkrankung (mental sowie motorisch) weniger klar zu benennen, weshalb möglicherweise seltener therapiert wird, auch wenn in dieser Gruppe Dysphagie und expressive Sprachstörungen besonders häufig anzutreffen sind. Auf die logopädische Betreuung von Kindern mit GMFCS Level 5 sollte in Zukunft stärker fokussiert werden.

## 5.2.2 Hilfsmittelversorgung

Ein weiterer zentraler Baustein der multimodalen Behandlung besteht in der adäquaten Versorgung der Patienten mit orthopädischen Hilfsmitteln mit dem Ziel, die Partizipation der Kinder am Alltag zu fördern und das Risiko sekundärer Komplikationen (Muskelkontrakturen, Gelenkdeformierungen, etc.) zu minimieren. Orthesen in Verbindung mit Botulinumtoxin-Injektionen scheinen einen entscheidenden Einfluss auf den Langzeiteffekt der Injektionen zu haben, indem sie die Muskellänge erhalten und Stabilität an den distalen Gelenken verleihen. Tagesschienen können die Propriozeption und bei Kindern mit fehlender selektiver Muskelkontrolle das Gangbild verbessern (90). Hilfsmittel sind je nach Alter für bis zu 25% der Kinder mit GMFCS Level 1 und für bis zu 75% der Kinder mit GMFCS Level 2 sinnvoll. Bei den GMFCS Level 3-5 erweisen sich Hilfsmittel für bis zu 100% der Patienten als nützlich (1). 96% der Kinder, die in der MIA behandelt wurden, waren mit Hilfsmitteln versorgt. Nur für zwei der Kinder mit GMFCS Level 2 und ein Kind mit GMFCS Level 5 bestand kein Hinweis auf den Erhalt von Hilfsmitteln. Am häufigsten fand die sprunggelenkübergreifende Nachtlagerungsschiene Verwendung (39%), gefolgt von Einlagen (31%) und der sprunggelenkübergreifenden Orthese (25%). Die Bedeutung der Hilfsmittelversorgung wurde also in unserem Kollektiv erfasst (6, 22). Problematisch bei der Anwendung von orthopädischen Hilfsmitteln ist jedoch eine oft mangelnde Compliance in der Anwendung im Alltag durch den Patienten, das Fehlen einheitlicher internationaler Richtlinien und eine unzureichende Evidenz zur Effektivität (1, 6). Dadurch variiert die Hilfsmittelversorgung zwischen den verschiedenen Zentren enorm. Mit unseren Daten lässt sich leider nicht beantworten, ob in dem Kollektiv jeweils die für die Kinder geeigneten Hilfsmittel zum richtigen Zeitpunkt Verwendung fanden. Auch das Ausmaß der Compliance war nicht eruiert. Bei einer aktuell bereits sehr guten Versorgung mit orthopädischen Hilfsmitteln bestünde in Zukunft weiteres Verbesserungspotential in der Dokumentation der Indikation sowie der Compliance.

## 5.2.3 Orale Medikation

Eine seltene und durch Toleranzentwicklung zeitlich begrenzte Alternative für schwer betroffene Patienten mit GMFCS Level 4 und 5 ist die Gabe von oralen Tonus-senkenden Medikamenten. Dabei finden GABA-Agonisten,  $\alpha$ 2-Agonisten und Muskelrelaxantien, wie Benzodiazepine oder Baclofen, Verwendung (1, 6). Bei unseren Patienten wurden jeweils zwei Patienten mit GMFCS Level 4 und 5 mit oralem Baclofen therapiert. Die insgesamt seltene Verwendung nur bei schwer betroffenen Kindern spiegelt sich also auch in unserem Patientenkollektiv wider. Den Gebrauch

limitierende Nebenwirkungen wie Sedierung, kognitive Beeinträchtigungen oder Schwäche wurden bei unseren Patienten jedoch nicht beobachtet (1, 25).

#### **5.2.4 Operative Behandlung**

Die Indikation zu einem operativen Eingriff kann sich für Kinder jeden GMFCS Levels zur Prävention und Korrektur muskulärer oder knöcherner Deformitäten ergeben. Um Rezidive und wiederholte Operationen zu vermeiden, ist es ratsam, den Eingriff so lange wie möglich hinauszuzögern, ohne dass dabei Lebensqualität verloren geht und bestenfalls im Alter von 6-10 Jahren zu operieren (25, 90). Generell sollte laut dem CP Graph bei höheren GMFCS Level die Indikation für einen chirurgischen Eingriff früher überprüft werden (siehe Abb. 2). Eine OP ist eine geeignete Therapie für bis zu 25% der Kinder mit GMFCS Level 1, für bis zu 50% der Kinder mit GMFCS Level 2 und 3 und für bis zu 75% der Kinder mit GMFCS Level 4 und 5. Um eine optimale chirurgische Versorgung der Patienten zu gewährleisten, gehört somit zum multidisziplinären Team auch ein in der Behandlung der CP erfahrener Orthopäde (1). In der Motorik- und Interventionsambulanz der Haunerschen Kinderklinik bestand eine enge Zusammenarbeit mit einem kinderorthopädischen Zentrum, so dass jederzeit die Meinung eines Kinderorthopäden eingebracht und gemeinsam eine Entscheidung über einen operativen Eingriff getroffen werden konnte. Für mehr als ein Drittel unserer Kinder wurde die Indikation zur Operation gestellt, am häufigsten bei Kindern mit GMFCS Level 4 und 5 (47% bzw. 58%). Sechs Kinder wurden bereits vor Therapiebeginn mit Botulinumtoxin A operiert und zwei während der Therapie. Bei insgesamt 23 Kindern war ein operativer Eingriff der Grund für den Therapieabbruch, drei dieser Kinder hatten sich schon vor Therapiebeginn einer OP unterzogen. Welche operativen Eingriffe bei welchen Patienten durchgeführt wurden, war in unserem Kollektiv leider nicht nachvollziehbar. Somit kann nicht beantwortet werden, ob möglicherweise bestimmte Eingriffe bevorzugt bei bestimmten Schweregraden der CP durchgeführt wurden. Durch eine exaktere Dokumentation wäre in Zukunft eine intensivere Kontrolle und Behandlung jener anatomischen Bereiche möglich, welche in Abhängigkeit des GMFCS Levels und des Alters am häufigsten operativ angegangen werden müssen. Dadurch könnte das integrative Therapiekonzept nachhaltig stabilisiert und Qualität und Erfolg der Behandlung weiter verbessert werden.

#### **5.3 Behandlung mit Botulinumtoxin**

Alle 77 Kinder unseres Patientenkollektivs wurden mindestens einmal mit intramuskulär injiziertem Botulinumtoxin A behandelt. Dabei handelt es sich um ein sicheres, lokal begrenztes

und reversibles Verfahren, durch welches spastische Muskulatur dosisabhängig geschwächt wird (1, 45). Die Behandlung erfolgte durch einen erfahrenen Arzt unter sonographischer Kontrolle. Die Sonographie ist schmerzlos, nicht-invasiv, meist leicht verfügbar und ermöglicht eine zielgenaue Identifikation der gewünschten Muskeln, wodurch sie anderen Methoden wie der Palpation, dem EMG oder CT überlegen ist. Auch eine bessere Wirksamkeit der Behandlung im Vergleich zur alleinigen Palpation konnte gezeigt werden (94). Durch Analgosedierung in Kombination mit einer Maskennarkose blieb das Kind für die Zeit der Behandlung schmerzfrei und dem Arzt wurde eine korrekte Injektion des Präparats erleichtert (1, 53).

### 5.3.1 Dosierung und Anzahl behandelter Muskeln

Empfehlungen bezüglich der optimalen Dosierung von Botulinumtoxin A im Rahmen eines Multi-Muskel-Injektionsregimes basieren auf Expertenmeinungen, da es diesbezüglich bis heute keine randomisiert kontrolliert durchgeführten Studien gibt (54). Die bei uns im Schnitt zu Therapiebeginn applizierte Gesamtdosis betrug 262,9 MU/Session (Min. 60 MU; Max. 620 MU) bei einer gewichtsadaptierten Dosis von 16,3 MU/kg KG (Min. 3,5 MU/kg; Max. 28,0 MU/kg). Die durchschnittliche Dosis bei allen Sessions betrug 321,6 MU (Min. 60 MU; Max. 720 MU) bzw. 19,0 MU/kg KG (Min. 3,5 MU/kg; Max. 32,3 MU/kg). Im aktuellen Europäischen Konsensus von 2009 werden für die gewichtsadaptierte Dosis eine Spannweite von 1-20 (25) MU/kg KG Onabotulinumtoxin (Botox®) bzw. für die Gesamtdosis eine Obergrenze von 400 (600) MU/Session empfohlen (1, 90). Schon zu Beginn der Therapie wurden diese Empfehlungen bei einigen Patienten unseres Kollektivs übertroffen. Die im Schnitt bei allen Sessions höheren Werte als bei Therapiebeginn lassen einen Trend zu größeren Dosierungen im Verlauf vermuten, worauf jedoch ausführlicher in Punkt 5.4.3 eingegangen werden soll. Love et al. unterscheiden bei ihren Empfehlungen zwischen Patienten mit GMFCS Level 1 bis 4 (16-20 MU/kg KG) und Patienten mit GMFCS Level 5 und Risikofaktoren wie Anzeichen für eine Pseudobulbärparese, Dysphagie und Aspirationen oder Erkrankungen des Respirationstrakts in der Vorgeschichte (12-16 MU/kg KG): In vorliegender Studie erhielten die Kinder mit GMFCS Level 1 bis 4 in 94 von 212 Sessions (44%) mit Angabe des Körpergewichts eine gewichtsadaptierte Dosis von mehr als 20 MU/kg KG und bei der Hälfte der Sessions von Kindern mit GMFCS Level 5 betrug die Dosis/kg KG mehr als 16 MU/kg KG. Beide oben angeführten Empfehlungen liegen somit unterhalb der teilweise in unserem Kollektiv und auch in anderen Studien verabreichten Dosierungen: Molenaers et al. behandelten von 1996 bis 2005 106 Kinder mit CP mit durchschnittlich 23,5 MU/kg KG ( $\pm 5,2$  MU/kg KG) bei Therapiebeginn (54, 56). Die maximal verabreichte Dosis/kg KG in einer Studie von Heinen et al., deren Patientenkollektiv sich teilweise mit dem unseren

überschneidet, deckte sich mit der unseren (32,3 MU/kg KG). Diese Studie umfasste 165 Patienten aus Duisburg und München, die von 2000 bis 2005 mit durchschnittlich 282 MU/Session bzw. 36,6 MU/Muskel bei einer gewichtsadaptierten Dosis von 16,6 MU/kg KG behandelt wurden. Die bei unseren Patienten zwischen 2003 und 2008 applizierten Dosen waren im Schnitt leicht höher (321,5 MU; 19,0 MU/kg KG). Dies mag daran liegen, dass der Trend über die Jahre hinweg vor allem durch die Multi-Muskel-Behandlung zu immer höheren Dosierungen ging (54, 90).

Bei der CP handelt es sich um eine systemische Krankheit, bei der mehrere Muskelgruppen von der Spastizität betroffen sind. Im Laufe der Zeit hat sich daher immer mehr die Multi-Level/Multi-Muskel-Behandlung zum Standard etabliert, also die Behandlung mehrerer Muskelgruppen mit daraus resultierenden höheren Gesamtdosierungen (32, 44, 45). In oben genannten und auch anderen Studien mit hohen Dosierungen erwies sich das Multi-Muskel-Schema als ein sicheres und effektives Behandlungsverfahren (56, 84-86). Der Anteil an Sessions mit Multi-Level-Behandlung in einer Studie von Molenaers et al. betrug 94,3%, bei Heinen et al. wurden in 83,8% der Sessions mehr als 4 Muskeln behandelt (56, 84). In unserer Studie wurden bei der ersten Session im Schnitt 7,2 Muskeln (Min. 2; Max. 13) und über alle Sessions gemittelt 7,9 Muskeln/Session (Min. 2; Max. 15) behandelt. In 90% aller Sessions wurden mehr als 4 Muskeln injiziert mit im Schnitt 8,4 behandelten Muskeln pro Session (41,5 MU/Muskel; 19,9 MU/kg KG; 336 MU/Session). Die Gesamtdosis und Dosis/kg KG waren bei diesen Multi-Muskel-Sessions im Schnitt zwar größer als über das gesamte Kollektiv gemittelt, nicht jedoch die Dosis/Muskel (mittlere Dosis/Muskel bei allen Sessions: 42,6 MU/Muskel). Unsere Ergebnisse bestätigen die Erkenntnisse von Heinen et al., dass sich durch die Behandlung mehrerer Muskeln die Gesamtdosis und Dosis/kg KG unter Beibehaltung der Dosis/Muskel erhöhen lassen (84).

Außerdem fand sich ein geringer Zusammenhang zwischen der Anzahl der behandelten Muskeln/Session und dem GMFCS Level ( $r=0,244$ ). Die Anzahl der behandelten Muskeln/Session nahm von GMFCS Level 1 nach 4 zu und bei GMFCS Level 5 ab. Somit zeigte sich ein größerer Zusammenhang zwischen GMFCS Level 1 bis 4 und der Anzahl der behandelten Muskeln ( $r=0,369$ ). Für die optimale Behandlung von Kindern bis GMFCS Level 4 ist oft die gleichzeitige Injektion aller relevanten Zielmuskeln nötig. Bei Kindern mit geringer Ausprägung und Beteiligung nur einer Region ist dagegen oft die alleinige Injektion dieser Muskulatur ausreichend (1, 32, 44, 45). Durch eine weitgehend gleichbleibende Dosis/Muskel bzw. Dosis/Muskel/kg KG zwischen den fünf GMFCS Level wurde eine insuffiziente Behandlung einzelner Muskeln vermieden (1, 33). Die Zunahme der Anzahl der behandelten Muskeln bis GMFCS Level 4 spiegelt sich auch in einer bis GMFCS Level 4 zunehmenden Gesamtdosis bzw.

Dosis/kg KG wider. So zeigte sich insbesondere für die gewichtsadaptierte Dosierung ein geringer Zusammenhang mit dem GMFCS Level ( $r=0,308$ ) bzw. ein noch größerer Zusammenhang mit GMFCS Level 1 bis 4 ( $r=0,508$ ). Die von GMFCS Level 1 bis 4 zunehmende Gesamtdosis bzw. Dosis/kg KG in unserem Kollektiv liegt also in einer zunehmenden Anzahl behandelter Muskeln begründet, genauso wie die Abnahme behandelter Muskeln bei GMFCS Level 5 zur reduzierten Gesamtdosis bzw. Dosis/kg KG bei diesen Kindern führte. Die Therapieziele bei dieser Patientengruppe werden wieder fokaler (z.B. Pflegeerleichterung, Schmerzlinderung, etc.), wodurch es einer geringeren Anzahl behandelter Muskeln benötigt. Weitere Einflussgrößen auf die Dosierung wie Zusatzdiagnosen, der Anteil der fibrotischen Komponente der Muskulatur, die Muskelgröße und der Ernährungszustand des Kindes führten vermutlich ebenfalls zu einer geringeren Gesamtdosierung in dieser Gruppe (1, 54, 90).

### **5.3.2 Behandlungsdauer, Re-Injektionsintervall und Sessions/Jahr**

Von unseren 77 Kindern fuhren 13 (17%) nach der ersten Session nicht mit der Behandlung fort. Die durchschnittliche Dauer der Behandlung betrug 16,5 Monate (Min. 4,4 Monate; Max. 59,7 Monate) für die 48 Kinder (62%) mit mehr als einer Session, die die Therapie bis Ende des Beobachtungszeitraums beendet hatten. Sie wurden im Schnitt alle 6,9 Monate (Min. 4 Monate; Max. 19,3 Monate) behandelt und erhielten somit im Schnitt 1,9 Sessions/Jahr (Min. 0,6; Max. 3). Die restlichen 16 Kinder (21%), die sich Ende 2008 noch in Behandlung befanden, waren zu diesem Zeitpunkt seit durchschnittlich 26,6 Monaten (Min. 5,2 Monate; Max. 63, 5 Monate) in Therapie. Die Behandlungsdauer bei unseren Kindern ist vergleichbar mit der Behandlungsdauer in anderen Studien, die den Langzeiteffekt der Therapie mit Botulinumtoxin analysierten (56, 80, 87). Linder-Lucht et al. untersuchten die Adhärenz von 112 Kindern mit CP über einen Zeitraum von 10 Jahren. Diese Kinder wurden mindestens einmal mit Botulinumtoxin behandelt und hatten wie unsere 48 Kinder die Therapie abgeschlossen. Mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 14 Monaten und Injektionsintervallen von 3 bis 6 Monaten waren sowohl die Zeit zwischen zwei Sessions als auch die Behandlungsdauer im Schnitt etwas kürzer als bei unserem Patientenkollektiv (87). Eine Studie von Koman et al. zur Sicherheit und Effektivität von wiederholten Botulinumtoxin-Injektionen bei Kindern mit Spitzfuß kam auf eine mittlere Behandlungsdauer von 1,46 Jahren (80). Molenaers et al. untersuchten die Therapiekonsistenz, Sicherheit und Stabilität der Behandlung im Langzeitverlauf anhand von Daten zu 106 Kindern mit CP. Sie kamen auf eine durchschnittliche Behandlungszeit von 4 Jahren und 6 Monaten mit relativ konstanten Intervallen von einem Jahr zwischen den Sessions. Allerdings waren in dieser Studie Patienten mit mindestens vier Sessions eingeschlossen, wohingegen bei uns auch die

Daten von Patienten mit zwei oder drei Sessions verwendet wurden. Betrachtet man in unserem Kollektiv entsprechend die Patienten mit mehr als 3 Sessions und beendeter Therapie, so beträgt die mittlere Behandlungsdauer 2,3 Jahre bei einem mittleren Re-Injektionsintervall von 7,2 Monaten. Der zeitliche Verlauf der Injektionsintervalle konnte mit unseren Daten nicht untersucht werden, insofern ist keine Aussage zur Entwicklung der Zeitabstände zwischen den Sessions möglich. Mit durchschnittlich 6,9 Monaten (Min. 4 Monate; Max. 19,3 Monate) lag bei dem Großteil unserer Patienten das mittlere Intervall zwischen zwei Sessions zwischen 3 und 12 Monaten, eine Zeitspanne, die sich aus der klinischen Wirkdauer des Botulinumtoxins ergibt. Bei 4 Patienten lag das mittlere Re-Injektionsintervall über 12 Monaten, bei keinem war der mittlere Abstand zwischen den Behandlungen kleiner als 4 Monate (1, 33, 56). Sowohl Molenaers et al. als auch Koman et al. kamen zu dem Ergebnis, dass mit der wiederholten intramuskulären Applikation von Botulinumtoxin eine sichere und effektive Therapie zur Verfügung steht und auch wir können anhand unserer Daten von einer mittelfristigen Therapieoption mit mehr als einer Injektion für über 80% der Kinder mit BSCP ausgehen (56, 80).

In Abhängigkeit des Schweregrades der CP fällt auf, dass Kinder mit GMFCS Level 5 mit mittleren 10,8 Monaten (Min. 4,4 Monate; Max. 23 Monate) am wenigsten lang behandelt wurden. Dies legt die Vermutung nahe, dass schwerst-betroffene Kinder weniger lang von der Behandlung profitieren. Die Therapie mit Botulinumtoxin ist zwar bei Patienten jeden Schweregrades wirksam, Desloveere et al. fanden jedoch heraus, dass die Erfolgsrate bei den weniger stark betroffenen Kindern mit GMFCS Level 1 höher war als bei den schwerer betroffenen. In einer Studie von Fagard et al. wurden die bei Patienten mit GMFCS Level 5 beliebten Ziele (z.B. Hüftprotektion) erfolgreicher bei Kindern mit besseren motorischen Fertigkeiten (GMFCS Level 1 bis 3) erreicht (95, 96). Ein geringerer Therapieerfolg, aber auch zu hoch gesetzte Ziele und Erwartungen könnten in der Gruppe der Patienten mit GMFCS Level 5 zu einer kürzeren Behandlungsdauer geführt haben (95, 96). Hierauf wird noch genauer in Punkt 5.3.3 eingegangen. Auch das in dieser Patientengruppe höhere Risiko für die Intervention an sich (Nebenwirkungen, Narkoserisiko, etc.) könnte eine größere Schwelle zur Indikationsstellung bedingen (32).

### **5.3.3 Therapieerfolg anhand der Goal Attainment Scale**

Bei einem Teil unserer Sessions wurde der Therapieerfolg von den Eltern und Ärzten mithilfe der Goal Attainment Scale beurteilt, einem validen, sensitiven und einfachen Evaluationsinstrument (1, 70). In 114 der insgesamt 239 Sessions (48%) wurde der Therapieerfolg sowohl durch die Eltern als auch durch die Ärzte bewertet: In diesen Sessions wurde das Therapieziel laut Eltern in

68% und laut Ärzten in 59% erreicht, vergleichbar mit dem Therapieerfolg mehrerer Studien von Desloovere et al., in welchen 67-76% der Sessions erfolgreich waren (96, 97). Der Therapieerfolg nach Einschätzung der Eltern erwies sich signifikant höher als nach Einschätzung der Ärzte, ein eher unerwartetes Ergebnis, würde man doch meinen, dass die Eltern kleine Verbesserungen möglicherweise schlechter beurteilen können als die Ärzte oder durch zu hoch gesteckte Ziele von dem dennoch erlangten Erfolg enttäuscht waren. Allerdings kamen auch schon Palisano et al. zu dem Ergebnis, dass die Therapeuten den Therapieerfolg möglicherweise unterschätzen, was von ihren Erfahrungen mit Kindern mit einem geringeren Verbesserungspotential herrühren kann (70). Die Tatsache, dass die Eltern die motorischen Kapazitäten ihrer Kinder sehr genau kennen und sich bei der Einschätzung des Therapieerfolgs möglicherweise dadurch beeinflussen lassen, könnte ebenfalls zu deren besseren Einschätzung führen. Denkbar wäre jedoch auch, dass für die Eltern Verbesserungen der alltagsrelevanten motorischen Leistungen der Kinder besser erkennbar sind, da sie täglich in intensivem Kontakt mit ihren Kindern stehen. Obwohl die definierten Ziele vor Therapiebeginn zwischen Ärzten, Physiotherapeuten und Eltern abgestimmt sein sollten, wäre es möglich, dass die in der Realität und in den Gedanken der Eltern alltagsrelevanten Ziele durch die Therapie mit Botulinumtoxin eher erreicht werden. In Zukunft wären eine genauere prospektive Analyse der aufgestellten Ziele und deren Therapieerfolg hilfreich.

In Bezug auf den Schweregrad der CP erreichten Patienten mit GMFCS Level 2 (Therapieerfolg: 76% Eltern bzw. 68% Ärzte) und 3 (Therapieerfolg: 70% Eltern bzw. 65% Ärzte) am häufigsten das Therapieziel, Patienten mit GMFCS Level 5 schnitten laut Eltern (60% Therapieerfolg) und Patienten mit GMFCS Level 1 laut Ärzten (54% Therapieerfolg) am schlechtesten ab. In vergangenen Studien kam man zu ähnlichen Ergebnissen: Eine Studie von Linder-Lucht erzielte die größten Veränderungen des GMFM Scores bei Patienten mittleren Schweregrads (GMFCS Level 3) (98). Einige Studien sowie auch der Europäische Konsensus 2009 postulieren einen besseren Therapieerfolg bei Patienten geringeren Schweregrades der CP. Demnach haben Kinder mit weniger motorischen Einschränkungen und höherem funktionellen Level einen größeren funktionellen Gewinn von der Therapie, da sie sich auch im Langzeitverlauf motorische Fähigkeiten aneignen können, die weit über den pharmakologischen Effekt von Botulinumtoxin A hinausgehen (1, 63, 96, 97, 99). Dies würde auch den im Vergleich zu den restlichen Gruppen niedrigen Therapieerfolg bei Kindern mit GMFCS Level 5 erklären. Wie schon in Punkt 5.3.2 erläutert, kam eine Studie von Fagard et al. zu dem Schluss, dass die bei Patienten mit GMFCS Level 5 beliebten Zielsetzungen erfolgreicher bei Kindern mit besseren motorischen Fertigkeiten (GMFCS Level 1 bis 3) erreicht wurden. Dieses Ergebnis steht ebenfalls im Einklang mit dem bei

uns erzielten geringeren Therapieerfolg bei GMFCS Level 5 und ist möglicherweise durch zu hohe Erwartungen an die Kinder mit geringerem funktionellen Niveau bedingt (95). Eine andere Studie von Desloovere et al. kam wiederum zu dem Ergebnis, dass sich Patienten mit weniger Therapieerfolg durch ein besseres GMFCS Level auszeichneten (97). Dies läge daran, dass sich diese Kinder durch ihre schon vorher relativ guten motorischen Fähigkeiten schwer tun, diese weiter zu verbessern. Der in unserem Kollektiv geringere Therapieerfolg bei Kindern mit GMFCS Level 1 (64% Eltern bzw. 54% Ärzte) als bei Kindern mit GMFCS Level 2 und 3 könnte darin begründet sein. Eine Auswahl sensitiver Ziele, die schon kleine Verbesserungen erfassen, wäre für diese Patienten ebenso sinnvoll wie für die Kinder mit GMFCS Level 5. Auffällig ist bei unseren Daten, dass sich die Patienten mit demjenigen GMFCS Level am wenigsten lang in Behandlung befanden, deren Therapieerfolg am geringsten war (GMFCS Level 5: MW 10,8 Monate, Therapieziel erreicht: jeweils 60%; GMFCS Level 1: MW 14,3 Monate; Therapieziel erreicht: 64% bzw. 54%). Kinder der GMFCS Level mit dem größten Therapieerfolg (GMFCS Level 2 gefolgt von 3) wurden am längsten behandelt (GMFCS Level 2: MW 19,5 Monate; GMFCS Level 3: MW 18,1 Monate). Der Grad der Zufriedenheit mit der Therapie scheint also zu einer längeren Behandlungsdauer geführt zu haben.

Es wird empfohlen die Behandlung mit Botulinumtoxin möglichst früh zu beginnen, da das motorische Entwicklungspotential in den ersten sechs Lebensjahren am größten ist. Der Therapieerfolg soll dadurch bei jüngeren Kindern größer sein (1, 6). In einer Studie von Fazzi et al. und einer Studie von Linder et al. zeigten Kinder unter 4 bzw. 5 Jahren die größten Verbesserungen des GMFM Score (63, 98). Studien von Desloovere et al. zeigten einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen Alter und Therapieerfolg und in einer Studie von Wissel et al. hatten Kinder unter sieben Jahren einen größeren funktionellen Nutzen von der Therapie als ältere Kinder (96, 97, 100). In unserem Kollektiv konnten wir zu ähnlichen Ergebnissen kommen: In beiden Sessions der unter Zweijährigen konnte das Therapieziel erreicht werden. Ein sehr großer Therapieerfolg wurde außerdem in den 30 Sessions der 4-6-Jährigen (Therapieerfolg: 77% Eltern bzw. 74% Ärzte) und der geringste Therapieerfolg bei den 6-12-Jährigen (Therapieerfolg: 63% Eltern bzw. 51% Ärzte) verzeichnet. Auf den ersten Blick unverständlich scheint jedoch das gute Ergebnis in den 9 Sessions der über 12-Jährigen (Therapieerfolg: 89% Eltern bzw. 78% Ärzte). Dieses bedarf genauerer Betrachtung: Zum einen standen in dieser Altersgruppe nur 9 Sessions für die Analyse zur Verfügung, was die Aussagekraft zu dieser Altersgruppe einschränkt. 4 dieser Sessions stammten vom selben Patienten, bei dem laut Eltern jede, laut Ärzten alle bis auf eine Session erfolgreich waren. Es wäre möglich, dass bei diesen älteren Patienten häufiger vor der Therapie durchgeführte

Operationen zu einem größeren Therapieerfolg bei der Behandlung mit Botulinumtoxin A führten. Allerdings wurde aus dieser Altersgruppe lediglich der Patient mit den 4 Sessions vor Therapiebeginn operativ behandelt. Um zu analysieren, ob der in unserer Studie verzeichnete Therapieerfolg bei den älteren Patienten zufällig ist, oder ob er durch bestimmte Faktoren erklärt werden kann, müssten mehr Sessions für die Auswertung zur Verfügung stehen. Damit wir genauere Aussagen zu den Einflussfaktoren für eine erfolgreiche Therapie machen können, sollte in der Motorik- und Interventionsambulanz in Zukunft mehr Wert auf eine exakte Evaluation und Dokumentation des Therapieerfolgs gelegt werden, sowohl durch die Eltern als auch durch die Ärzte.

### **5.3.4 Sicherheit und unerwünschte Wirkungen**

Die Therapie mit intramuskulär injiziertem Botulinumtoxin hat sich in den letzten Jahren als ein sicheres und effektives Verfahren bewährt. Bei der Behandlung von Kindern mit CP ist oft eine langfristige Multi-Muskel-Therapie notwendig. Trotz des Anhebens der Gesamtdosis/Session durch die Einführung der Multi-Muskel-Behandlung sind Nebenwirkungen bei gewissenhafter Anwendung auch im Langzeitverlauf selten geblieben (1, 71, 84, 101). Eine Metaanalyse von Naumann et al., bei der 36 randomisierte kontrollierte Studien daraufhin untersucht wurden, ob bei der Botulinumtoxin-Behandlung von dystonen Bewegungsstörungen, gastrointestinalen und urologischen Beschwerden, Hyperhidrose, Schmerzen und spastischen Bewegungsstörungen bzw. bei der Anwendung von Botulinumtoxin aus kosmetischen Gründen mehr Nebenwirkungen auftraten als in den Placebo-Gruppen, ergab folgendes Ergebnis: Mit einem Anteil von Nebenwirkungen bei 25% der Botulinumtoxin A-Gruppe war zwar die Nebenwirkungsrate insgesamt signifikant größer als in der Kontrollgruppe (15% Nebenwirkungen), bei genauerer Betrachtung der spezifischen Nebenwirkungen trat jedoch lediglich die fokale Schwäche signifikant häufiger auf, ein durchaus nachvollziehbares Ergebnis, wenn man bedenkt, dass diese aus dem Wirkmechanismus des Neurotoxins resultiert (71, 101). In unserer Studie wurden bei 16% aller Sessions unerwünschte Wirkungen angegeben, bei über der Hälfte davon handelte es sich um „therapeutische UAW“ (57%). Eine fokale Schwäche und damit verbundene Gangunsicherheit entspricht jedoch gerade der pharmakologischen Wirkung von Botulinumtoxin, auch wenn beides manchmal durchaus als unerwünschte Wirkung empfunden werden kann und der Gewöhnung durch den Patienten bedarf. „Andere UAW“ traten somit nur in 7% der Sessions auf. Dabei handelte es sich größtenteils um Schmerz, Abgeschlagenheit, generalisierte Schwäche, grippeähnliche Symptome oder gastrointestinale Probleme, die gängigen in der Literatur erwähnten möglichen Nebenwirkungen der Therapie (1, 31). Über die Sicherheit der

Hochdosistherapie wurde schon in einigen vergangenen Studien berichtet: Die bereits erwähnte Studie von Heinen et al. gab einen ähnlich hohen Prozentsatz (8,8%) von Nebenwirkungen an, allerdings ist nicht ersichtlich, ob Gang- und Standunsicherheit sowie fokale Schwäche hier mit einbezogen waren (84). In einer Hochdosis-Studie von Goldstein et al. traten bei nur 2,8% der Patienten Nebenwirkungen auf, wobei eine fokale Schwäche hier nicht dazu gezählt wurde. Da die Eltern darauf vorbereitet wurden, dass therapiebedingt eine vorübergehende Verschlechterung der funktionellen Fähigkeiten ihrer Kinder eintreten könne, wurden möglicherweise in anderen Studien berichtete Nebenwirkungen als erwartete Veränderungen wahrgenommen und deshalb nicht als Nebenwirkung angegeben (85). Weitere Studien mit Verabreichung hoher Gesamtdosen kamen zu ähnlichen Ergebnissen: In einer Studie von Molenaers et al. traten keine wesentlichen Nebenwirkungen auf, wobei jedoch nicht genauer auf Art und Anzahl eingegangen wurde (44). Desloovere et al., deren Patientengut sich mit dem von Molenaers überschneidet, behandelten 34 Kinder; bei 14 Kindern gab es leichte Nebenwirkungen, wobei es sich in 12 Fällen wieder um eine fokale Schwäche handelte (83). In einer großen, prospektiven, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 145 Patienten und einer Dosierung von 4 MU/kg KG betrug der Anteil an Sessions mit Nebenwirkungen 17% in der Botulinumtoxin A Gruppe verglichen mit 4% in der Placebo-kontrollierten Gruppe. Auch hier traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf und der größere Anteil von Nebenwirkungen in der Botulinumtoxin A-Gruppe war wiederum bedingt durch die Reduktion des Muskeltonus mit den oben genannten Folgen (102).

Die Multi-Muskel-Behandlung hat sich also bei richtiger Anwendung als ein sicheres Verfahren etabliert. Die Dosis/Muskel sollte auf mehrere Injektionsstellen aufgeteilt werden, um eine gleichmäßige Verteilung des Medikaments im Muskel zu erzielen und systemische Nebenwirkungen zu vermeiden. Dennoch ist vor allem bei Patienten mit GMFCS Level 5 und Zusatzdiagnosen wie Dysphagie oder Aspirationen in der Vorgeschichte erhöhte Vorsicht geboten. Die Indikation muss bei diesen Kindern strenger gestellt werden und Dosisobergrenzen sollten grundsätzlich eingehalten werden, um schwerwiegende Nebenwirkungen zu vermeiden (1, 54). Eine Abweichung von den empfohlenen Dosisrichtlinien muss individuell begründbar sein und gegen die Risiken abgewogen werden. In unserer Studie traten in den Sessions mit GMFCS Level 5 erstaunlicherweise weniger unerwünschte Wirkungen auf als bei den restlichen Sessions, wir konnten sogar eine schwache negative Korrelation zwischen dem GMFCS Level und dem Auftreten von Nebenwirkungen feststellen ( $r_{\text{andereUAW}}=-0,149$ ;  $r_{\text{UAWgesamt}}=-0,139$ ). Wie wir jedoch schon in Punkt 5.3.1 gesehen haben, hielt man sich bei unseren schwerst-betroffenen Patienten an eine Reduktion der Dosierung, so dass keinerlei schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten,

auch wenn bei der Hälfte der Sessions mehr als die von Love et al. empfohlenen 16 MU/kg KG injiziert wurden (54). Lediglich bei einer der 24 Sessions mit GMFCS Level 5 beobachteten die Eltern eines 5 Jahre und 8 Monate alten Patienten eine etwa 14 Tage dauernde stärkere Unsicherheit bei der Vertikalisierung in der Stehhilfe. In dieser Session wurde die Grenze für die gewichtsadaptierte Dosis mit 23,3 MU/kg KG um 7,3 MU/kg KG überschritten. Allerdings gab es noch weitere 11 Sessions bei Kindern mit GMFCS Level 5, in denen mehr als 16 MU/kg KG verabreicht wurden und in denen keine Nebenwirkungen auftraten. Die Tatsache, dass vor allem bei Kindern mit GMFCS Level 2 und 3 eine temporäre Schwäche und Gangunsicherheit beklagt wurde, könnte daran liegen, dass bei Patienten mit Einschränkungen beim selbstständigen Gehen eine fokale Schwäche diese vorübergehend verstärken kann.

Sowohl die Rate an „anderen UAW“ als auch die Rate an „therapeutischen UAW“ nahmen in unserem Kollektiv bis zu einer Dosierung von 30 MU/kg KG zu: so betrug der Anteil von Sessions mit „anderen UAW“ bei einer Dosierung <10 MU/kg 5%, bei Dosen >10-20 MU/kg 7% und bei Dosen >20-30 MU/kg 8%. „Therapeutische UAW“ traten bei Sessions <10 MU/kg KG in 0% auf, bei Sessions >10-20 MU/kg KG in 10% und bei Sessions >20-30 MU/kg KG in 14%. In den 5 Sessions mit einer Dosierung >30 MU/kg wurden weder „andere UAW“ noch „therapeutische UAW“ angegeben. Da jedoch in dieser Dosisuntergruppe lediglich 5 Sessions für die Auswertung verfügbar standen, ist dieses Teilergebnis wenig repräsentativ. Eine Dosisabhängigkeit von unerwünschten Wirkungen wird immer wieder diskutiert: In einer Studie von Willis et al. rief eine Dosierung von 15-25 MU/kg KG keine signifikant höheren Nebenwirkungen hervor als Dosierungen von 5-15 MU/kg KG. Auch eine Muskelschwäche trat in dieser Studie bei höheren Dosierungen nicht signifikant häufiger auf als bei niedrigen Dosierungen (86). Weitere aktuelle Literatur steht im Einklang zu dieser Studie (1, 71, 85, 103). Dem gegenüber steht eine Analyse von Schröder et al. an einem kleineren Teilkollektiv des hier vorgestellten Kollektivs. Diese Studie berichtet über ein signifikantes 6,8-fach erhöhtes Risiko für UAW in der Gruppe mit Dosierungen >20 MU/kg KG vs. der Gruppe mit 0-10 MU/kg KG. Bei Dosierungen >20 MU/kg KG zeigte sich verglichen mit Dosierungen von 10-20 MU/kg KG ein zweifach erhöhtes (wenn auch nicht signifikantes) Risiko. Auch in unserem Kollektiv ist der Anstieg der Rate an „therapeutischen UAW“ und „anderen UAW“ bis zu einer Dosierung von 30 MU/kg KG numerisch eindeutig: So war das Auftreten von „UAW gesamt“ bei einer Dosierung von 10-20 MU/kg KG 3-fach und bei einer Dosierung von 20-30 MU/kg KG 4-fach erhöht vs. der Gruppe mit Dosierungen bis 10 MU/kg KG. Zu geringe Fallzahlen der einzelnen Untergruppen könnten die fehlende Signifikanz bei dem gewählten Test bedingen. Die retrospektive Erhebung von UAW im Rahmen einer Behandlung mit Botulinumtoxin scheint methodisch nur eingeschränkt zu validen Daten zu führen. Prospektive

Datenerhebungen sind nötig, um die Frage der Dosisabhängigkeit von UAW eindeutig zu klären (72).

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von „therapeutischen UAW“ bzw. „anderen UAW“ und der Anzahl der behandelten Muskeln/Session oder dem Alter bei Behandlung zeigte sich nicht. Schröder et al. fanden in oben genannter Analyse ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Alter und Nebenwirkung (72). Darüber hinaus lassen sich in der Literatur keine relevanten vergleichbaren Erkenntnisse bezüglich der Abhängigkeit der UAW von diesen Variablen finden.

#### **5.4 Adhärenz zur Behandlung mit Botulinumtoxin**

Für die optimale Behandlung von Kindern mit CP ist eine längerfristige Therapie mit Botulinumtoxin notwendig. Für Kinder mit CP gibt es bisher nur wenige Studien zum Langzeiteffekt und zur Adhärenz bei der Behandlung mit Botulinumtoxin. Der folgende Abschnitt soll sich deshalb mit der Frage beschäftigen, welche Faktoren ein Fortführen der Therapie nach der ersten Session begünstigen.

Die 77 Kinder wurden in insgesamt 239 Onabotulinumtoxin A (Botox®)-Sessions behandelt. In dem Beobachtungszeitraum von 6 Jahren erhielten 14 Kinder eine Session (18,2%), 49 Kinder erhielten 2-4 Sessions (63,6%) und die restlichen 14 Kinder wurden bis zu 11-mal mit Botulinumtoxin A behandelt (18,2%). Die meisten Kinder erhielten dabei 2 Sessions (39%), 36,4% der Kinder bekamen mehr als 3 Sessions. In einer Hochdosistherapie-Studie von Goldstein et al. wurden von 1998 bis 2000 108 Patienten in 209 Sessions injiziert mit einem Median von ebenfalls 2 Sessions/Patient und maximal 7 Sessions/Patient (85). In einer Studie von Koman et al. wurden maximal 13 Sessions/Patient durchgeführt und in einer Studie am Universitätskrankenhaus von Pellenberg wurden von den insgesamt 1020 Patienten die 106 Kinder mit spastischer CP analysiert, die 4-12 Sessions bekommen hatten (56, 80). 50% dieser Patienten erhielten 4 Sessions, 30,2% 5 Sessions und der Rest mehr als 5 Sessions. Diese Zahlen sind vergleichbar mit unserem Kollektiv, in dem von den 36,4% mit mehr als 3 Sessions 50% der Kinder viermal, 25% fünfmal und die restlichen 25% öfter als fünfmal behandelt wurden. Mit ähnlich häufigen Re-Injektionen wie in anderen Studien zum Langzeitverlauf und einem großen Anteil von Patienten mit mehr als einer Session bestanden gute Voraussetzungen für die Evaluation etwaiger Einflussfaktoren auf die Adhärenz.

### 5.4.1 Eigenschaften der Kinder und Adhärenz

In unserem Patientenkollektiv waren die Patienten mit einer Session bei Therapiebeginn signifikant älter als die Kinder, die mehr als eine Session erhielten: So betrug das mittlere Alter bei Therapiebeginn von den Kindern aus Gruppe A 7,8 Jahre (Min. 2,4 Jahre; Max. 21,7 Jahre), von den Kindern aus Gruppe B 5,6 Jahre (Min. 1,4 Jahre; Max. 19,8 Jahre) und von den Kindern aus Gruppe C 3,9 Jahre (Min. 2,3 Jahre; Max. 8,9 Jahre). Ein geringer gegenläufiger Zusammenhang zwischen dem Alter bei Therapiebeginn und der Anzahl der Sessions ( $r=-0,280$ ) spricht für die Vermutung, dass diejenigen Kinder mehr Sessions bekamen, bei denen frühzeitig mit der Therapie begonnen wurde. Bei Kindern mit 4-12 Sessions in einer Studie von Molenaers et al. betrug das durchschnittliche Alter zu Therapiebeginn 4 Jahre und 6 Monate, wobei die Kinder mit 5 bzw. 6 Sessions bei Therapiebeginn noch nicht einmal das vierte Lebensjahr beendet hatten (56). Mehrere Studien konnten zeigen, dass der Therapieerfolg bei jüngeren Kindern größer ist, was eine häufigere Therapie bei diesen Kindern begünstigen könnte (6, 63, 97, 98, 100). Ob jedoch auch bei unseren Kindern, bei denen mit der Therapie fortgefahren wurde, ein größerer Therapieerfolg verzeichnet werden konnte, oder ob andere Faktoren eine Rolle gespielt haben müssen, wird in Punkt 5.4.5 diskutiert.

Auch der Schweregrad der CP scheint einen Einfluss auf den Therapieerfolg zu haben (siehe Punkt 5.3.3). Schwerst-betroffene Patienten erreichen demnach seltener das Therapieziel als Kinder mit höherem funktionellen Niveau, was in unserem Patientenkollektiv ebenfalls deskriptiv erkennbar war (1, 63, 95-97, 99). Bezüglich der Adhärenz konnten wir feststellen, dass bei Patienten mit GMFCS Level 5 die Therapie signifikant häufiger nach der ersten Session abgebrochen wurde als bei den anderen Kindern. Dementsprechend zeigte sich ein geringer negativer Zusammenhang zwischen dem GMFCS Level und der Adhärenz ( $r=-0,307$ ). Eine Studie von Molenaers et al. untersuchte Patienten mit 2, 3 und mindestens 4 Sessions und kam zu dem Schluss, dass schwerer betroffene Patienten (GMFCS Level 3, 4 und 5) häufiger behandelt wurden, was im Widerspruch zu unserem Resultat steht (104). Eine Erklärung für dieses Ergebnis wurde jedoch nicht geliefert. In Zusammenschau unserer Resultate ist es somit dennoch sehr wahrscheinlich, dass Kinder, die ohne oder mit Hilfsmittel gehen können (GMFCS Level 1-3) funktionell mehr von der Therapie profitieren und folglich häufiger mit der Therapie fortfahren als Patienten mit GMFCS Level 5, welche bei schwerer zu formulierenden Therapiezielen vor allem aus pflegerischer Indikation behandelt werden. Ob sich hierfür der Aufwand der Intervention (Assessment, Injektion, Reassessment) für die Betreuer lohnt, bleibt zu klären.

Von unseren 63 Kindern mit mehr als einer Session hatten 8 Kinder bei der letzten Session ein besseres GMFCS Level als zu Therapiebeginn, 4 Kinder verschlechterten sich im Laufe der Zeit. Von den 8 Patienten mit verbessertem GMFCS Level fand nur bei einem eine OP während der Behandlung statt. Insgesamt veränderte sich jedoch der Schweregrad der Erkrankung sowohl bei den Patienten mit zwei bis vier als auch bei den Patienten mit mehr als vier Sessions nach dem Vorzeichen-Test nicht signifikant. Durch die Therapie mit Botulinumtoxin A können zwar Verbesserungen von motorischen Fähigkeiten, Schmerzlinderung, Vermeidung von Gelenkkontrakturen oder Hüftluxation, sowie Pflegeerleichterung erreicht werden, der Schweregrad der CP, ausgedrückt durch ein bestimmtes GMFCS Level, kann dabei jedoch meist nicht verbessert werden. Zu beachten ist vielmehr das Risiko einer Abnahme der motorischen Leistungen vor allem ab einem Alter von 12 Jahren und GMFCS Level 3. Dies macht im Verlauf eine Änderung des Therapieziels bei der Behandlung mit Botulinumtoxin notwendig: nicht mehr die Verbesserung, sondern der Erhalt der motorischen Fähigkeiten bei Kindern mit CP steht dann im Vordergrund (105).

#### **5.4.2 Operative Versorgung und Adhärenz**

Durch die Behandlung mit Botulinumtoxin A sollen operative Eingriffe verzögert bzw. reduziert werden, um die bei frühzeitigen Operationen gehäuft auftretenden Rezidive zu vermeiden (25, 46, 90). Vor Behandlungsbeginn wurde bei 7% der Patienten aus Gruppe A und bei 10% der Patienten aus Gruppe B ein operativer Eingriff durchgeführt, allerdings wurde keiner der Patienten mit mehr als vier Sessions vor Therapiebeginn operiert. Dies ist am ehesten dadurch zu erklären, dass sich unter den Kindern mit weniger Sessions häufiger schwer-betroffene Kinder befanden (siehe Punkt 5.4.1), bei denen eine operative Korrektur früher und häufiger durchgeführt wird, so dass diese Kinder oft schon vor Therapiebeginn operativ behandelt wurden (siehe Punkt 5.2.4). Auch das bei den Kindern aus Gruppe A und B im Schnitt höhere Alter bei Therapiebeginn (Gruppe A: MW= 7,8 Jahre, Gruppe B: MW= 5,6 Jahre, Gruppe C: MW= 3,9 Jahre) könnte ein Grund dafür sein, dass diese Kinder häufiger vor Therapiebeginn operiert worden waren als die Kinder in Gruppe C. Eine insgesamt von Gruppe A nach C abnehmende Notwendigkeit einer Operation (Gruppe A: 50%; Gruppe B: 37%; Gruppe C: 21%) sowie ein geringer gegenläufiger Zusammenhang zwischen Drop out OP-Indikation und Adhärenz ( $r=-0,248$ ) liegt vermutlich ebenfalls an der Verteilung der GMFCS Level zwischen den Gruppen begründet. Patienten mit mehreren Sessions waren jedenfalls nicht häufiger vor Behandlungsbeginn operiert worden als Patienten mit einmaliger Behandlung. Eine

vorangegangene OP scheint somit kein wesentlicher Einflussfaktor für ein häufigeres Fortführen der Therapie mit Botulinumtoxin A darzustellen.

#### **5.4.3 Dosierung bzw. Anzahl behandelter Muskeln und Adhärenz**

Wie in Punkt 5.3.1 erörtert, ging der Trend seit der Einführung des Multi-Muskel-Verfahrens bei Kindern mit CP zu einer als sicher erachteten Hochdosistherapie, bei der die empfohlenen Dosisrichtlinien oft überschritten werden (54, 90). Auch bei einem Großteil unserer Sessions wurden diese Grenzen durch die Behandlung vieler Muskelgruppen übertroffen, so dass wir von einer Multi-Muskel-Hochdosistherapie sprechen können. Alle unsere Kinder wurden mit relativ hohen Gesamtdosen behandelt (MW 19,0 MU/kg KG $\pm$ 6,3 MU/kg KG). Die Gesamtdosis, gewichtsadaptierte Dosis, Dosis/Muskel sowie die Dosis/Muskel/kg KG unterschieden sich bei der ersten Session nicht signifikant zwischen den Patienten mit insgesamt einer, 2-4 und mehr als 4 Sessions. In einer Studie von Desloveere et al. erhielten wie in unserem Kollektiv alle Patienten hohe Gesamtdosen (MW 16,8 MU/kg KG $\pm$ 6,5 MU/kg KG). Innerhalb dieses Hochdosisregimes unterschieden sich die Dosierungen zwischen einer High-Response und Low-Response Gruppe nicht signifikant (97). Dies steht im Einklang mit unserem Ergebnis: Innerhalb der Hochdosistherapie schienen Dosierungsunterschiede keinen weiteren Einfluss auf die Adhärenz nach der ersten Behandlung zu haben. Bestärkt wird dieses Resultat durch eine weitere Studie von Molenaers et al., welche die Effektivität von wiederholten Injektionen zeigen konnte. Sie unterteilten das Kollektiv in Patienten mit zwei, drei, bzw. mehr als drei Sessions und kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass sich die Gruppen nicht bezüglich der Dosierung unterschieden (104).

Bei den Patienten unseres Kollektivs mit mehr als einer Session nahm die Anzahl behandelter Muskeln von der ersten zur letzten Session signifikant zu, was verdeutlicht, dass der Trend mit wachsender Erfahrung zur Behandlung mehrerer Muskeln pro Session ging (54). Dies führte zu einem signifikanten Anstieg der gewichtsadaptierten Dosis (Korrelation Dosis/kg KG und Anzahl Sessions:  $r=0,260$ ). Der signifikante Anstieg der Gesamtdosis (Korrelation Gesamtdosis und Anzahl Sessions:  $r=0,591$ ) sowie der Dosis/Muskel (Korrelation Dosis/Muskel und Anzahl Sessions:  $r=0,459$ ) von der ersten zur letzten Session ist zumindest teilweise durch die Gewichtszunahme der Kinder mitbeeinflusst. Eine ebenfalls signifikante Zunahme der Dosis/Muskel/kg KG bei allen Kindern mit mehr als einer Session könnte darin begründet sein, dass sich die Therapeuten im Laufe der Zeit trauten, eine höhere Dosis zu injizieren, nachdem anfänglich keine wesentlichen Nebenwirkungen auftraten. Eine sekundäre Non-Response aufgrund von Antikörperbildung scheint wegen der Verwendung des wenig immunogenen

Botulinumtoxin A Präparats Onabotulinumtoxin A (Botox®) hingegen wenig wahrscheinlich der Grund für den Anstieg der Dosis/Muskel/kg KG zu sein. Anzumerken ist nicht zuletzt, dass die Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Botulinumtoxin und Skelettmuskel und mögliche zentrale Adaptationsvorgänge mit Auswirkungen auf das Injektionsprocedere noch nicht eindeutig verstanden sind (40, 106).

#### **5.4.4 Unerwünschte Wirkungen und Adhärenz**

Nebenwirkungen blieben trotz Einführung der Multi-Muskel-Behandlung mit Anhebung der Gesamtdosen selten und spielten auch in unserem Kollektiv nur eine untergeordnete Rolle (siehe Punkt 5.3.4) (1, 71, 84, 101). „UAW gesamt“ traten in der ersten Session in Gruppe A in 7%, in Gruppe B in 16% und in Gruppe C in 21% auf. Kinder, bei denen die Therapie nach der ersten Session beendet wurde, klagten also bei Therapiebeginn sogar weniger häufig über „therapeutische UAW“ (Gruppe A: 7%; Gruppe B: 12%; Gruppe C: 7%) und „andere UAW“ (Gruppe A: 0%; Gruppe B: 6 %; Gruppe C: 14%). Ein gehäuftes Auftreten von UAW kann somit nicht Ausschlaggeber für die sofortige Beendigung der Therapie gewesen sein. Auch bei Betrachtung aller Sessions zeigte sich kein häufigeres Auftreten von UAW bei Kindern mit weniger Sessions. Genauso wie bei Koman et al. und Heinen et al. war in unserer Studie kein Fall bekannt, in dem Nebenwirkungen als Grund für einen Therapieabbruch angegeben wurden (84, 102). In Zusammenschau mit der Erkenntnis aus 5.3.4, dass Nebenwirkungen insgesamt selten und vor allem schwerwiegende Nebenwirkungen eine Rarität sind, scheinen bei einem Großteil der Fälle andere Faktoren die Adhärenz zu beeinflussen.

#### **5.4.5 Therapieerfolg und Adhärenz**

Verschiedene Faktoren können den Therapieerfolg beeinflussen: So gelten die richtige Auswahl der Patienten, ein auf jeden Patienten zugeschnittenes Therapiekonzept und eine realistische Zielsetzung als unabdingbar für ein zufriedenstellendes Ergebnis (1, 87, 90). Unterschieden werden muss auch zwischen Behandlungserfolg aus ärztlicher Perspektive sowie aus Perspektive des Patienten und der Eltern. Es stellt sich allerdings die Frage, ob sich ein Zusammenhang des Therapieerfolgs mit der Adhärenz erkennen lässt oder ob die Entscheidung, mit der Therapie fortzufahren, von weiteren Faktoren abhängig ist.

Für die Auswertung des anfänglichen Therapieerfolgs standen 41 der 77 Sessions zur Verfügung (53%). 50% der Kinder aus Gruppe A erreichten dabei das Therapieziel. In der ersten Session der Patienten aus Gruppe B und C war der Therapieerfolg mit 57-68% je nach Eltern bzw. Ärzten höher. Insbesondere für Gruppe A standen jedoch nur 4 Einschätzungen des Therapieerfolgs für

die Auswertung zur Verfügung, was die Aussagekraft unserer Daten limitiert. Ob die geringe Fallzahl eine fehlende Signifikanz der Ergebnisse bedingt oder ob sich der anfängliche Therapieerfolg zwischen Patienten mit einer und mehr als einer Session tatsächlich nicht unterschied, bleibt ungeklärt. Von allen 239 Sessions konnten wir 114 Sessions für die Analyse des Therapieerfolgs verwerten (48%). Und auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Therapieerfolg der drei Gruppen: so wurde bei den Patienten mit 2-4 Sessions nach Meinung der Eltern in 69% und nach Meinung der Ärzte in 61% der Sessions das Therapieziel erreicht, bei den Patienten mit mehr als 4 Sessions waren laut Eltern 69% bzw. laut Ärzten 59% der Sessions erfolgreich. Ausgehend von unseren Daten können wir also nicht davon ausgehen, dass sich Patienten, die mehrere Sessions erhielten, in ihrem Therapieerfolg von Patienten unterschieden, bei denen die Behandlung sofort abgebrochen wurde. Zu bemängeln ist allerdings die Tatsache, dass wir aufgrund unzureichender Dokumentation knapp die Hälfte aller ersten Sessions und mehr als die Hälfte aller Sessions nicht in unsere Evaluation miteinbeziehen konnten. Für eine zuverlässige Beantwortung der Frage, wie der Therapieerfolg von Patienten, die der Behandlung treu bleiben, verglichen zu Patienten ist, welche die Therapie abbrechen, bedarf es in Zukunft einer konsequenteren Evaluation und Dokumentation des Therapieerfolgs.

In vorliegender Studie wurde in der ersten Session das Therapieziel bei einem Großteil der Patienten aus Gruppe B und C erreicht (57-68%). In der Literatur wird berichtet, dass nachfolgende Injektionen zwar erfolgreich sind, der größte funktionelle Nutzen allerdings bei der ersten Behandlung erzielt wird (1). In einer Studie von Molenaers et al. zeigte sich ein Therapieerfolg bei wiederholten Botulinumtoxin-Injektionen mit dem größten Erfolg in der ersten Session (104). Bei Fattal et al. nahm der Nutzen der Therapie, gemessen mithilfe des GMFM, der Ashworth Skala und des Bewegungsumfangs, ebenfalls mit zunehmender Anzahl der Sessions ab (107). In einer Studie von Desloovere et. al. erzielten Patienten mit vorangegangenen Injektionen einen geringeren Therapieerfolg, was ebenfalls auf ein Nachlassen des Erfolgs bei nachfolgenden Injektionen hinweist (97). Bei 15 unserer Kinder mit mehr als einer Session und Therapieabbruch konnten wir den Therapieerfolg der ersten Session mit dem Therapieerfolg bei der letzten Session nach Meinung der Eltern vergleichen, für 24 Kinder war dies nach Einschätzung der Ärzte möglich. Dabei kristallisierte sich heraus, dass bei signifikant ansteigender Dosierung (Gesamtdosis, Dosis/kg KG, Dosis/Muskel und Dosis/Muskel/kg KG) bei ebendiesen Kindern die letzten Sessions in ähnlichem Ausmaß erfolgreich waren wie deren erste Sessions und keine signifikante Veränderung des Therapieerfolgs stattfand: Die Eltern gaben sowohl bei Therapiebeginn als auch bei Therapieende in 80% einen Therapieerfolg an, nach Meinung der Ärzte stieg der Therapieerfolg sogar von anfänglichen 71% auf 79%. Dieses

Ergebnis bestätigt zum einen die Effektivität wiederholter Injektionen, wirft aber andererseits die Frage auf, weshalb diese Patienten die Therapie beendeten, wenn kein verminderter Therapieerfolg ausschlaggebend war. Andere in unserer Studie nicht untersuchte Faktoren müssen eine Rolle gespielt haben und sollten Anstoß zu weiteren Überlegungen geben. Limitierend muss hinzugefügt werden, dass auch hier wieder für nur 31% bzw. 50% der Kinder mit Beendigung der Therapie der Erfolg im Laufe der Therapie analysiert werden konnte und die Abbruchgründe nicht ausreichend erfasst wurden. Es bleibt offen, wie sich der Therapieerfolg bei den restlichen Kindern entwickelte und ob sich bei vollständigem Datensatz eventuell ein anderes Resultat ergeben hätte. Nicht zuletzt muss man beachten, dass bei der Goal Attainment Scale die Ziele immer wieder neu formuliert werden, so dass die Zielsetzungen im Laufe der Zeit möglicherweise variierten. Um unsere Ergebnisse weiter abzusichern, ist in Zukunft bei allen in der MIA behandelten Kindern auf eine konsequentere Dokumentation der aufgestellten Therapieziele und Evaluation des Therapieerfolgs zu achten.

#### **5.4.6 Gründe für den Therapieabbruch**

Die Studie von Linder-Lucht et al. untersuchte mithilfe eines Fragebogens an die Eltern die Gründe, die zu einem Therapieabbruch geführt haben. 24% der Kinder brachen die Therapie nach der ersten Session wegen eines ausbleibenden Therapieerfolgs ab, vergleichbar mit einem primär ausbleibenden Therapieerfolg bei 19% der Patienten in einer Studie von Fattal et al (107). In unserer Studie betrug der entsprechende Anteil von Kindern mit einmaliger Therapie an allen Kindern mit Therapiebeendigung 21% (13 von 61 Kindern). Allerdings spielte nur bei 23% dieser 13 Kinder ein ausbleibender Therapieerfolg eine Rolle, am häufigsten war eine OP-Indikation Grund für den Therapieabbruch nach erster Session (46%). Bei 47% der Kinder aus der Studie von Linder-Lucht et al., die nach einem initialen Therapieerfolg die Behandlung nach zwei oder mehr Sessions abbrachen, war ein sekundäres Ausbleiben des Therapieerfolgs verantwortlich. 18% benötigten einen operativen Eingriff und bei 11% konnte ein andauernder Therapieeffekt verzeichnet werden, so dass keine weitere Behandlung nötig war. Non-Compliance spielte in 10% eine Rolle. Nicht zuletzt führten Nebenwirkungen (8%) und nicht-medizinische Gründe (6%) zu einer Therapiebeendigung. Da in unserer Studie keine nachträgliche Befragung stattfand, sind unsere Ergebnisse zum Therapieabbruch weniger detailliert und die Gründe für einen Therapieabbruch in 31% nicht bekannt. Soweit die Gründe aus der Aktenlage ersichtlich waren, spielte ein ausbleibender Therapieerfolg nur in 13% eine Rolle, ein andauernder Therapieerfolg war mit 8% ähnlich hoch wie in der Studie von Linder-Lucht et al. Ein Abbruch aufgrund einer OP-Indikation erfolgte mit 38% häufiger als bei Linder-Lucht mit 18%. Bei 3% wurde auf ein anderes

Botulinumtoxin-Präparat umgestiegen und in den restlichen 7% waren diverse andere Gründe Ausschlaggeber für den Abbruch der Behandlung. Auffällig ist vor allem der große Anteil an OP-Indikationen. Die intramuskuläre Injektion von Botulinumtoxin A und die operative Therapie sind sich ergänzende und nicht ersetzende therapeutische Maßnahmen, wobei durch die Behandlung mit Botulinumtoxin A der Zeitpunkt des operativen Eingriffs hinausgezögert und das frühe motorische Entwicklungspotential der Kinder gefördert werden soll (1, 6, 90). Unsere Daten zeigen also, dass trotz der Behandlung mit Botulinumtoxin A oft ein operativer Eingriff nötig wird. Am häufigsten führte eine OP-Indikation bei Patienten mit GMFCS Level 2 (50% der Abbruchgründe), 4 (63% der Abbruchgründe) und 5 (50% der Abbruchgründe) zum Therapieabbruch. Dies steht im Einklang zur Erkenntnis aus 5.2.4, dass bei schwer betroffenen Kindern (GMFCS Level 4 und 5) häufiger die Indikation zur OP gestellt wird. Insgesamt können wir aufgrund des recht großen Anteils unbekannter Abbruchgründe nur begrenzte Aussagen machen. Um besser zu verstehen, welche Kinder von der Therapie profitieren bzw. welche Faktoren eine erfolgreiche Therapie beeinflussen, muss in Zukunft mehr Wert auf eine lückenlose Analyse und Dokumentation der ausschlaggebenden Abbruchgründe gelegt werden.

## 5.5 Limitationen der Studie

Unsere Studie weist wichtige Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten: Zum einen handelt es sich um eine retrospektive Datenerfassung, welche keine kausalen Rückschlüsse im Hinblick auf Einflussfaktoren auf z.B. unerwünschte Wirkungen, Therapieerfolg, Behandlungsdauer, Therapieabbruchgründe und Adhärenz zulässt. Hierfür wäre ein prospektives Studiendesign wünschenswert. Ein weiteres Problem bei der retrospektiven Analyse der Behandlungs- und Untersuchungsprotokolle bestand in einer teils unvollständigen Dokumentation von Therapiezielen, Therapieerfolg, von Therapieabbruchgründen oder durchgeführten Operationen. Außerdem ist das Patientenkollektiv aufgrund von patientenassoziierten Faktoren wie Geschlecht, Alter und Begleiterkrankungen heterogen. Bei der Unterteilung des Patientenkollektivs in Untergruppen waren daher die Fallzahlen teilweise sehr klein, um eindeutige Aussagen zuzulassen. Da die meisten der Kinder zusätzlich zur Botulinumtoxin-Behandlung im integrativen Therapiekonzept mit weiteren therapeutischen Maßnahmen behandelt wurden, kann der Behandlungserfolg nicht allein auf die Botulinumtoxin-Injektionen zurückgeführt werden. Weiterhin sollte berücksichtigt werden, dass die verwendeten Evaluations- und Klassifikationsinstrumenten wie die Goal Attainment Scale (GAS) und das Gross Motor Function Classification System (GMFCS) für unsere Fragestellungen manchmal nicht sensitiv genug waren: Veränderungen des Therapieerfolgs im Laufe der Zeit

oder der Einfluss der Dosierung auf den Therapieerfolg werden mit Hilfe der Goal Attainment Scale möglicherweise nicht genau genug erfasst. Verbesserungen von motorischen Fähigkeiten werden mit Hilfe des Gross Motor Function Classification System nur bedingt aufgezeigt, da dieses System als übergeordnete Einteilung für Kinder mit CP verstanden werden muss und aufgrund der Einteilung von Level 1 bis 5 immer noch eine grobe Einteilung darstellt.

Aufgrund der Heterogenität der Patientendaten wurde deshalb meist einer deskriptiven Darstellung der Ergebnisse der Vorzug gegeben. Trotz genannter Limitationen liefert vorliegende Arbeit einen umfassenden Einblick in die Behandlung und Versorgungsqualität in der Motorik- und Interventionsambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der LMU München sowie dem dazugehörigen Versorgungsumfeld über einen kontinuierlichen Zeitraum von sechs Jahren und gibt damit Anhaltspunkte zur Optimierung der multidisziplinären Versorgung von Kindern mit BSCP für die Zukunft.

## 6 Zusammenfassung

Cerebralpareesen sind mit einer Prävalenz von 2-3/1000 Lebendgeburten bei Kindern der häufigste Grund für spastische Bewegungsstörungen. Für eine adäquate Behandlung von Kindern mit CP sollte im Rahmen eines integrativen Therapiekonzeptes für jedes Kind ein individueller Therapieplan erstellt werden. Ein zentraler Bestandteil des integrativen Therapiekonzeptes besteht in der Behandlung mit Botulinumtoxin, welche für Kinder mit CP als längerfristige Therapieoption zur Verfügung steht (1, 6, 33, 80, 88).

Diese Arbeit untersuchte bei Kindern mit bilateral spastischer CP (BSCP), die in der Motorik- und Interventionsambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der LMU München im Rahmen des integrativen Therapiekonzeptes versorgt waren, das Behandlungsschema mit intramuskulär injiziertem Botulinumtoxin sowie dessen Therapieerfolg und Sicherheit. Ein besonderer Focus lag auf der Untersuchung von Einflussfaktoren, die die Adhärenz zu einer Behandlung mit Botulinumtoxin beeinflussen.

Entsprechend den Punkten der Fragestellung kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

Über 70% der Patienten begannen mit der Botulinumtoxin-Therapie bis zum 6. Lebensjahr. Im Schnitt lag das Alter bei Behandlungsbeginn bei 5,7 Jahren (1,4-21,4). Die Versorgung mit funktionellen Therapien (96% Physiotherapie, 65% Ergotherapie, 34% Logopädie) und Hilfsmitteln (96%) war sichergestellt und eine orthopädische Betreuung der Kinder war durch eine enge Zusammenarbeit mit einem Kinderorthopäden gewährleistet (Notwendigkeit einer OP in 37%). Die Behandlung mit oralem Baclofen stellte eine seltene Therapieoption dar (5%).

Die Botulinumtoxin-Behandlung erfolgte nach dem Hochdosis-Multi-Muskel-Schema: In insgesamt 239 Sessions wurden im Schnitt 8 Muskeln/Session (3-15) injiziert. Die mittlere Gesamtdosis betrug 322 MU (60-720) bei im Schnitt 19,0 MU/kg KG (3,5-32,3) und 42,6 MU/Muskel (16-108). Die Anzahl der behandelten Muskeln und somit Gesamtdosis sowie Dosis/kg KG nahmen bis GMFCS Level 4 zu und bei GMFCS Level 5 wieder ab. Durch eine konstante Dosis/Muskel wurde eine suffiziente Behandlung ausgewählter Muskulatur gewährleistet (1, 54). Bei Kindern mit mehr als einer Session nahm die Anzahl behandelter Muskeln und somit die Dosis/kg KG von der ersten zur letzten Session signifikant zu, was den Trend zur Behandlung mehrerer Muskeln/Session widerspiegelt. Kinder, die die Therapie im Beobachtungszeitraum beendeten, befanden sich im Schnitt 16,5 Monate (4,4-59,7) lang in Behandlung, vergleichbar mit der Behandlungsdauer in anderen Langzeit-Studien (80, 87). Das

mittlere Re-Injektionsintervall betrug 6,9 Monate (4-19,3) bei mittleren 1,9 Sessions/Jahr (0,6-3). Kinder mit GMFCS Level 5 wurden mit mittleren 10,8 Monaten am wenigsten lang behandelt (4,4-23) und erzielten schlechtere Ergebnisse als Kinder mit besseren motorischen Fähigkeiten. Insgesamt wurde das Therapieziel bei 2 von 3 Sessions erreicht, wobei die Eltern das Ergebnis der Behandlung besser bewerteten als die Ärzte (68% vs. 59% Therapieerfolg). Bezüglich des optimalen Therapiealters war das Alter zwischen 4-6 Jahren am erfolgversprechendsten. Da die Ergebnisse zum Therapieerfolg auf einem Bruchteil der Sessions basieren (48%), ist in Zukunft auf eine konsequentere Evaluation des Therapieerfolgs zu achten. Die Therapie erwies sich als nebenwirkungsarm („UAW gesamt“ in 16% der Sessions). Bei über 50% handelte es sich um Folgen der pharmakologischen Wirkung des Botulinumtoxins: einer fokalen Schwächung der Muskulatur mit daraus resultierender Gang- und Standunsicherheit. Bei Kindern mit GMFCS Level 5 konnten schwerwiegende Nebenwirkungen vermieden werden. Eine Dosisabhängigkeit von unerwünschten Wirkungen war bis zu einer Dosierung von 30 MU/kg KG deskriptiv feststellbar (<10 MU/kg KG: 5%; >10-20 MU/kg KG: 16%; >20-30 MU/kg KG: 20%).

Bei gehfähigen Kindern (GMFCS Level 1-3) mit frühem Therapiebeginn wurde häufiger mit der Therapie fortgefahren. Das GMFCS Level zeigte bei unseren Kindern im Laufe der Behandlung keine signifikante Veränderung. Vor Therapiebeginn durchgeführte operative Korrekturen (Gruppe A: 7%; Gruppe B: 10%; Gruppe C: 0%) oder unerwünschte Wirkungen (Therapiebeginn: Gruppe A: 7%; Gruppe B: 16%; Gruppe C: 21%) schienen keinen nennenswerten Einfluss auf die Adhärenz zu haben. Ebenso wenig konnten wir von unseren Daten eindeutig auf einen größeren anfänglichen Therapieerfolg bei Patienten mit mehrmaliger Behandlung schließen. Bei einer im Therapieverlauf signifikant zunehmenden Dosierung zeigte sich auch bei Kindern mit Therapieabbruch ein anhaltend guter Therapieerfolg. Dies bestätigt zwar die Effektivität wiederholter Injektionen, gibt jedoch Anlass zu weiteren Überlegungen bezüglich relevanter Einflussfaktoren auf die Adhärenz. In 38% wurde die Behandlung aufgrund einer OP-Indikation abgebrochen. In 13% führte ein ausbleibender Therapieerfolg, in 8% ein anhaltender Therapieerfolg zum Therapieabbruch. Bei 3% wurde das Botulinumtoxin-Präparat gewechselt, 7% beendeten die Therapie aus anderen, 31% aus unbekanntem Gründen.

Abschließend kann festgestellt werden, dass vorliegende Arbeit, die über einen Zeitraum von 6 Jahren einen detaillierten Einblick in die Behandlung und Versorgungsqualität in der Motorik- und Interventionsambulanz liefert, wichtige Anhaltspunkte zur Optimierung der multidisziplinären Versorgung von Kindern mit BSCP gibt. Bei einem großen Prozentsatz unbekannter Abbruchgründe (31%) ist in Zukunft eine lückenlose, prospektive Dokumentation erforderlich, um noch besser zu verstehen, welche Faktoren Therapieerfolg, -sicherheit und -dauer beeinflussen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraefe I, van Campenhout A, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010 Jan;14(1):45-66.
2. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Aug;47(8):571-6.
3. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). *Dev Med Child Neurol*. 2000 Dec;42(12):816-24.
4. Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet*. 2007 Jan 6;369(9555):43-50.
5. Robertson CM, Watt MJ, Yasui Y. Changes in the prevalence of cerebral palsy for children born very prematurely within a population-based program over 30 years. *JAMA*. 2007 Jun 27;297(24):2733-40.
6. Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy. *Lancet*. 2004 May 15;363(9421):1619-31.
7. Himmelmann K, Beckung E, Hagberg G, Uvebrant P. Bilateral spastic cerebral palsy--prevalence through four decades, motor function and growth. *Eur J Paediatr Neurol*. 2007 Jul;11(4):215-22.
8. Moreno-De-Luca A, Ledbetter DH, Martin CL. Genomic insights into the causes and classification of the cerebral palsies. *Lancet Neurol*. 2012 Mar;11(3):283-92.
9. Clark SM, Ghulmiyyah LM, Hankins GD. Antenatal antecedents and the impact of obstetric care in the etiology of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol*. 2008 Dec;51(4):775-86.
10. Krigger KW. Cerebral palsy: an overview. *Am Fam Physician*. 2006 Jan 1;73(1):91-100.
11. Gibson CS, MacLennan AH, Dekker GA, Goldwater PN, Sullivan TR, Munroe DJ, et al. Candidate genes and cerebral palsy: a population-based study. *Pediatrics*. 2008 Nov;122(5):1079-85.
12. Mercuri E. Cerebral palsy, brain lesions, and thrombophilic genetic factors. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Feb;54(2):100.
13. Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2000;42(12):816-24.
14. Palisano RJ, Cameron D, Rosenbaum PL, Walter SD, Russell D. Stability of the gross motor function classification system. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Jun;48(6):424-8.
15. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997 Apr;39(4):214-23.
16. Rosenbaum PL, Walter SD, Hanna SE, Palisano RJ, Russell DJ, Raina P, et al. Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. *JAMA*. 2002 Sep 18;288(11):1357-63.
17. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Dev Med Child Neurol*. 2008 Oct;50(10):744-50.
18. Graham HK. Classifying cerebral palsy. *J Pediatr Orthop*. 2005 Jan-Feb;25(1):127-8.
19. Delgado MR, Albright AL. Movement disorders in children: definitions, classifications, and grading systems. *J Child Neurol*. 2003 Sep;18 Suppl 1:S1-8.
20. Ivanhoe CB, Reistetter TA. Spasticity: the misunderstood part of the upper motor neuron syndrome. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004 Oct;83(10 Suppl):S3-9.
21. Sheean G. The pathophysiology of spasticity. *Eur J Neurol*. 2002 May;9 Suppl 1:3-9; discussion 53-61.
22. Russman BS, Tilton A, Gormley ME, Jr. Cerebral palsy: a rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin in treatment. *Muscle Nerve Suppl*. 1997;6:S181-93.

23. Aisen ML, Kerkovich D, Mast J, Mulroy S, Wren TA, Kay RM, et al. Cerebral palsy: clinical care and neurological rehabilitation. *Lancet Neurol.* 2011 Sep;10(9):844-52.
24. Graham HK. Botulinum toxin type A management of spasticity in the context of orthopaedic surgery for children with spastic cerebral palsy. *Eur J Neurol.* 2001 Nov;8 Suppl 5:30-9.
25. Gormley ME, Jr., Krach LE, Piccini L. Spasticity management in the child with spastic quadriplegia. *Eur J Neurol.* 2001 Nov;8 Suppl 5:127-35.
26. Woo R. Spasticity: orthopedic perspective. *J Child Neurol.* 2001 Jan;16(1):47-53.
27. O'Shea TM. Cerebral palsy in very preterm infants: new epidemiological insights. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(3):135-45.
28. Krageloh-Mann I. Imaging of early brain injury and cortical plasticity. *Exp Neurol.* 2004 Nov;190 Suppl 1:S84-90.
29. Bass N. Cerebral palsy and neurodegenerative disease. *Curr Opin Pediatr.* 1999 Dec;11(6):504-7.
30. Rennie JM, Hagmann CF, Robertson NJ. Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007 Oct;12(5):398-407.
31. Berweck S, Lee SH, Schröder AS, Heinen F. Botulinumtoxin (BTX). *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2005;153(4):379-93.
32. Placzek R. [Botulinum toxin A in children with infantile cerebral palsy: indications and treatment concepts]. *Orthopade.* 2010 Jan;39(1):23-30. PubMed PMID: 20033394. Epub 2009/12/25. Botulinumtoxin A bei Kindern mit infantiler Zerebralparese: Indikationen und Anwendungskonzepte.
33. Berweck S, Heinen F. Therapie der Zerebralparese mit Botulinumtoxin Grundlagen - Klinik - Atlas - Evaluation. 2., überarb. und aktualisierte Aufl. ed. München: Child & Brain; 2006. 161 S. p.
34. Molenaers G, Desloovere K, De Cat J, Jonkers I, De Borre L, Pauwels P, et al. Single event multilevel botulinum toxin type A treatment and surgery: similarities and differences. *Eur J Neurol.* 2001 Nov;8 Suppl 5:88-97.
35. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Jul;75(7):951-7.
36. Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol.* 2001 Apr;248 Suppl 1:3-10.
37. Jankovic J, Brin MF. Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications. *Muscle Nerve Suppl.* 1997;6:S129-45.
38. Cordivari C, Misra VP, Catania S, Lees AJ. New therapeutic indications for botulinum toxins. *Mov Disord.* 2004 Mar;19 Suppl 8:S157-61.
39. Schroeder AS, Koerte I, Berweck S, Ertl-Wagner B, Heinen F. How doctors think - and treat with botulinum toxin. *Dev Med Child Neurol.* 2010 May 10.
40. Schroeder AS, Ertl-Wagner B, Britsch S, Schroeder JM, Nikolin S, Weis J, et al. Muscle biopsy substantiates long-term MRI alterations one year after a single dose of botulinum toxin injected into the lateral gastrocnemius muscle of healthy volunteers. *Mov Disord.* 2009 Jul 30;24(10):1494-503.
41. Dickerson TJ, Janda KD. The use of small molecules to investigate molecular mechanisms and therapeutic targets for treatment of botulinum neurotoxin A intoxication. *ACS Chem Biol.* 2006 Jul 21;1(6):359-69.
42. de Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Mar 16;96(6):3200-5.
43. Korinthenberg R, Heinen F, Kirschner J, Berweck S, Mall V. Botulinumtoxin: Neue Therapieoption für Kinder mit Zerebralparese. *Dtsch Arztebl.* 2001 December 14, 2001;98(50):3375-.
44. Molenaers G, Desloovere K, Eyssen M, Decaf J, Jonkers I, Cock PD. Botulinum toxin type A treatment of cerebral palsy: an integrated approach. *European Journal of Neurology.* 1999;6(S4):s51-s7.
45. Berweck S, Heinen F. Use of botulinum toxin in pediatric spasticity (cerebral palsy). *Mov Disord.* 2004 Mar;19 Suppl 8:S162-7.
46. Desloovere K, Molenaers G, De Cat J, Pauwels P, Van Campenhout A, Ortibus E, et al. Motor function following multilevel botulinum toxin type A treatment in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2007 Jan;49(1):56-61.

47. Berweck S, Feldkamp A, Francke A, Nehles J, Schwerin A, Heinen F. Sonography-guided injection of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics*. 2002 Aug;33(4):221-3.
48. Schroeder AS, Berweck S, Lee SH, Heinen F. Botulinum toxin treatment of children with cerebral palsy - a short review of different injection techniques. *Neurotox Res*. 2006 Apr;9(2-3):189-96.
49. von Baeyer CL, Marche TA, Rocha EM, Salmon K. Children's memory for pain: overview and implications for practice. *J Pain*. 2004 Jun;5(5):241-9.
50. Chen E, Zeltzer LK, Craske MG, Katz ER. Children's memories for painful cancer treatment procedures: implications for distress. *Child Dev*. 2000 Jul-Aug;71(4):933-47.
51. Cohen LL, Blount RL, Cohen RJ, Ball CM, McClellan CB, Bernard RS. Children's expectations and memories of acute distress: short- and long-term efficacy of pain management interventions. *J Pediatr Psychol*. 2001 Sep;26(6):367-74.
52. Nolan J, Chalkiadis GA, Low J, Olesch CA, Brown TC. Anaesthesia and pain management in cerebral palsy. *Anaesthesia*. 2000 Jan;55(1):32-41.
53. Neuhäuser C, Wagner B, Heckmann M, Weigand MA, Zimmer K-P. Analgosedierung für schmerzhafte Eingriffe bei Kindern und Jugendlichen. *Dtsch Arztebl*. 2010 April 9, 2010;107(14):241-7.
54. Love SC, Novak I, Kentish M, Desloovere K, Heinen F, Molenaers G, et al. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17 Suppl 2:9-37.
55. Aoki KR. A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in mice. *Toxicol*. 2001 Dec;39(12):1815-20.
56. Molenaers G, Schorkhuber V, Fagard K, Van Campenhout A, De Cat J, Pauwels P, et al. Long-term use of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy: treatment consistency. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009 Sep;13(5):421-9.
57. Shaari CM, Sanders I. Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. *Muscle Nerve*. 1993 Sep;16(9):964-9.
58. Lee LR, Chuang YC, Yang BJ, Hsu MJ, Liu YH. Botulinum toxin for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: a single-blinded trial comparing dilution techniques. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004 Oct;83(10):766-73.
59. Molenaers G, Desloovere K, Fabry G, De Cock P. The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Jan;88(1):161-70.
60. Graham HK, Aoki KR, Autti-Ramo I, Boyd RN, Delgado MR, Gaebler-Spira DJ, et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture*. 2000 Feb;11(1):67-79.
61. Eames NW, Baker R, Hill N, Graham K, Taylor T, Cosgrove A. The effect of botulinum toxin A on gastrocnemius length: magnitude and duration of response. *Dev Med Child Neurol*. 1999 Apr;41(4):226-32.
62. Chin TY, Nattrass GR, Selber P, Graham HK. Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation. *J Pediatr Orthop*. 2005 May-Jun;25(3):286-91.
63. Fazzi E, Maraucci I, Torrielli S, Motta F, Lanzi G. Factors predicting the efficacy of botulinum toxin-A treatment of the lower limb in children with cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2005 Aug;20(8):661-6.
64. Kirschner J, Berweck S, Mall V, Korinthenberg R, Heinen F. Botulinum toxin treatment in cerebral palsy: evidence for a new treatment option. *J Neurol*. 2001 Apr;248 Suppl 1:28-30.
65. Brin MF. Dosing, administration, and a treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult-onset spasticity. *Spasticity Study Group. Muscle Nerve Suppl*. 1997;6:S208-20.
66. McDowell BC, Hewitt V, Nurse A, Weston T, Baker R. The variability of goniometric measurements in ambulatory children with spastic cerebral palsy. *Gait Posture*. 2000 Oct;12(2):114-21.
67. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987 Feb;67(2):206-7.
68. Sanger TD, Delgado MR, Gaebler-Spira D, Hallett M, Mink JW. Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. *Pediatrics*. 2003 Jan;111(1):e89-97.

69. Mackey AH, Walt SE, Lobb G, Stott NS. Intraobserver reliability of the modified Tardieu scale in the upper limb of children with hemiplegia. *Dev Med Child Neurol.* 2004 Apr;46(4):267-72.
70. Palisano RJ. Validity of goal attainment scaling in infants with motor delays. *Phys Ther.* 1993 Oct;73(10):651-8; discussion 8-60.
71. Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2004 Jul;20(7):981-90.
72. Schröder AS, Huß K, Berweck S, Heinen F. Botulinumtoxin als Teil einer integrierten Behandlung. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2009 2009/11/01;157(11):1120-7.
73. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve Suppl.* 1997;6:S146-68.
74. Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology.* 2003 Apr 8;60(7):1186-8.
75. Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev.* 1992 Mar;56(1):80-99.
76. Eleopra R, Tugnoli V, Quatralo R, Rossetto O, Montecucco C. Different types of botulinum toxin in humans. *Mov Disord.* 2004 Mar;19 Suppl 8:S53-9.
77. Brashear A, Bergan K, Wojcieszek J, Siemers ER, Ambrosius W. Patients' perception of stopping or continuing treatment of cervical dystonia with botulinum toxin type A. *Mov Disord.* 2000 Jan;15(1):150-3.
78. Mejia NI, Vuong KD, Jankovic J. Long-term botulinum toxin efficacy, safety, and immunogenicity. *Mov Disord.* 2005 May;20(5):592-7.
79. Hsiung GY, Das SK, Ranawaya R, Lafontaine AL, Suchowersky O. Long-term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period. *Mov Disord.* 2002 Nov;17(6):1288-93.
80. Koman LA, Brashear A, Rosenfeld S, Chambers H, Russman B, Rang M, et al. Botulinum toxin type a neuromuscular blockade in the treatment of equinus foot deformity in cerebral palsy: a multicenter, open-label clinical trial. *Pediatrics.* 2001 Nov;108(5):1062-71.
81. Gormley ME, Gaebler-Spira D, Delgado MR. Use of botulinum toxin type A in pediatric patients with cerebral palsy: a three-center retrospective chart review. *J Child Neurol.* 2001 Feb;16(2):113-8.
82. Delgado MR. The use of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy: a retrospective study. *European Journal of Neurology.* 1999;6(S4):s11-s8.
83. Desloovere K, Molenaers G, Jonkers I, De Cat J, De Borre L, Nijs J, et al. A randomized study of combined botulinum toxin type A and casting in the ambulant child with cerebral palsy using objective outcome measures. *Eur J Neurol.* 2001 Nov;8 Suppl 5:75-87.
84. Heinen F, Schroeder AS, Fietzek U, Berweck S. When it comes to botulinum toxin, children and adults are not the same: multimuscle option for children with cerebral palsy. *Mov Disord.* 2006 Nov;21(11):2029-30.
85. Goldstein EM. Safety of high-dose botulinum toxin type A therapy for the treatment of pediatric spasticity. *J Child Neurol.* 2006 Mar;21(3):189-92.
86. Willis AW, Crouner B, Brunstrom JE, Kissel A, Racette BA. High dose botulinum toxin A for the treatment of lower extremity hypertonicity in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2007 Nov;49(11):818-22.
87. Linder-Lucht M, Kirschner J, Herrmann J, Geth K, Korinthenberg R, Berweck S, et al. 'Why do children with cerebral palsy discontinue therapy with botulinum toxin A?'. *Dev Med Child Neurol.* 2006 Apr;48(4):319-20.
88. Garcia Ruiz PJ, Pascual Pascual I, Sanchez Bernardos V. Progressive response to botulinum A toxin in cerebral palsy. *Eur J Neurol.* 2000 Mar;7(2):191-3.
89. Bühl A. SPSS 18 Einführung in die moderne Datenanalyse ; [ehemals SPSS]. 12., aktualisierte Aufl. ed. München [u.a.]: Pearson Studium; 2010. 1004 S. p.
90. Molenaers G, Van Campenhout A, Fagard K, De Cat J, Desloovere K. The use of botulinum toxin A in children with cerebral palsy, with a focus on the lower limb. *J Child Orthop.* 2010 Jun;4(3):183-95.
91. Friedman BC, Goldman RD. Use of botulinum toxin A in management of children with cerebral palsy. *Can Fam Physician.* 2011 Sep;57(9):1006-73.

92. Parkes J, Hill N, Platt MJ, Donnelly C. Oromotor dysfunction and communication impairments in children with cerebral palsy: a register study. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Dec;52(12):1113-9.
93. Sigurdardottir S, Vik T. Speech, expressive language, and verbal cognition of preschool children with cerebral palsy in Iceland. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Jan;53(1):74-80.
94. Py AG, Zein Addeen G, Perrier Y, Carlier RY, Picard A. Evaluation of the effectiveness of botulinum toxin injections in the lower limb muscles of children with cerebral palsy. Preliminary prospective study of the advantages of ultrasound guidance. *Ann Phys Rehabil Med*. 2009 Apr;52(3):215-23.
95. Fagard K, Desloovere K, Molenaers G. The influence of the functional level of children with CP on the success rate for BTX-A treatment, defined by the goal attainment scale. *Gait & Posture*. 2009;30, Supplement 2(0):S102.
96. Desloovere K. Efficacy of botulinum toxin A treatment in children with cerebral palsy is defined by crucial factors within the treatment strategy. *Gait & Posture*. 2008;28, Supplement 2(0):S1-S2.
97. Desloovere K, Schorkhuber V, Fagard K, Van Campenhout A, De Cat J, Pauwels P, et al. Botulinum toxin type A treatment in children with cerebral palsy: Evaluation of treatment success or failure by means of goal attainment scaling. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011 Aug 13.
98. Linder M, Schindler G, Michaelis U, Stein S, Kirschner J, Mall V, et al. Medium-term functional benefits in children with cerebral palsy treated with botulinum toxin type A: 1-year follow-up using gross motor function measure. *Eur J Neurol*. 2001 Nov;8 Suppl 5:120-6.
99. Satila H, Huhtala H. Botulinum toxin type A injections for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a secondary analysis of factors predictive of favorable response. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010 Nov;89(11):865-72.
100. Wissel J, Heinen F, Schenkel A, Doll B, Ebersbach G, Muller J, et al. Botulinum toxin A in the management of spastic gait disorders in children and young adults with cerebral palsy: a randomized, double-blind study of "high-dose" versus "low-dose" treatment. *Neuropediatrics*. 1999 Jun;30(3):120-4.
101. Naumann M, Albanese A, Heinen F, Molenaers G, Relja M. Safety and efficacy of botulinum toxin type A following long-term use. *Eur J Neurol*. 2006 Dec;13 Suppl 4:35-40.
102. Koman LA, Mooney JF, 3rd, Smith BP, Walker F, Leon JM. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BOTOX Study Group. *J Pediatr Orthop*. 2000 Jan-Feb;20(1):108-15.
103. Crouner BE, Racette BA. Prospective study examining remote effects of botulinum toxin a in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol*. 2008 Oct;39(4):253-8.
104. Molenaers G. Treatment efficacy of long-term use of botulinum toxin type A (BTX-A) in children with cerebral palsy. *Gait & Posture*. 2008;28, Supplement 2(0):S1.
105. Hanna SE, Rosenbaum PL, Bartlett DJ, Palisano RJ, Walter SD, Avery L, et al. Stability and decline in gross motor function among children and youth with cerebral palsy aged 2 to 21 years. *Dev Med Child Neurol*. 2009 Apr;51(4):295-302.
106. Schroeder AS, Koerte I, Berweck S, Ertl-Wagner B, Heinen F. How doctors think--and treat with botulinum toxin. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Sep;52(9):875-6.
107. Fattal-Valevski A, Domenievitz D, Giladi N, Wientroub S, Hayek S. Long-term effect of repeated injections of botulinum toxin in children with cerebral palsy: a prospective study. *J Child Orthop*. 2008 Feb;2(1):29-35.



## 8 Abbildungsverzeichnis

ABB. 1: BILDGEBUNG BEI PVL: (A) PARASAGITTALES KRANIALES ULTRASCHALL-BILD; UND (B) AXIALES T2-GEWICHTETES MRT-BILD BEI EHEMALIGEM FRÜHGEBORENEN: VERLUST DER WEIßEN SUBSTANZ UM DIE HINTERHÖRNER DER SEITENVENTRIKEL, AUS (30); (D <sup>1</sup> ) MRT: MILDE FORM DER PVL MIT PERIVENTRIKULÄRER GLIOSE, OHNE VERLUST DER WEIßEN SUBSTANZ; (D <sup>2</sup> ) MRT: AUSGEPRÄGTE FORM MIT VERGRÖßERUNG DER SEITENVENTRIKEL NACH VERLUST DER PERIVENTRIKULÄREN WEIßEN SUBSTANZ, MIT PERIVENTRIKULÄRER GLIOSE, AUS (28).....	5
ABB. 2: THERAPIEKURVEN CP-MOTORIK BEI KINDERN MIT BILATERAL SPASTISCHER CP MIT DARSTELLUNG DER INTERDISZIPLINÄREN THERAPIEMÖGLICHKEITEN; DUNKELGRÜN=FUNKTIONELLE THERAPIEN; HELLGRÜN=ORTHESEN/HILFSMITTEL, GELB=ORALE MEDIKAMENTE, ORANGE=BOTULINUMTOXIN, ROT=INTRATHEKALES BACLOFEN, BLAU=ORTHOPÄDISCHE OPERATIONEN; AUS (1).....	6
ABB. 3: WIRKMECHANISMUS VON BOTULINUMTOXIN (41): .....	9
ABB. 4: LINKS: SCHEMATISCHER MUSKELQUERSCHNITT DURCH DEN UNTERARM: (3) FLEXOR DIGITORUM SUPERFICIALIS (4) FLEXOR DIGITORUM PROFUNDUS; MITTE: SONOGRAPHISCH GESTEUERTE BOTULINUMTOXIN-INJEKTION; RECHTS: SONOGRAPHISCHE DARSTELLUNG DER UNTERARMMUSKELN (MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG VON BERWECK, SCHRÖDER, HEINEN) .....	10
ABB. 5: FLUSSDIAGRAMM FÜR DAS PATIENTENKOLLEKTIV .....	29
ABB. 6: HÄUFIGKEIT DER GMFCS LEVEL A) BEI THERAPIEBEGINN UND B) BEI ALLEN SESSIONS .....	30
ABB. 7: DIE 15 HÄUFIGSTEN HILFSMITTEL .....	31
ABB. 8: NOTWENDIGKEIT EINER OPERATION UND ZEITPUNKT DER OP .....	32
ABB. 9: ANZAHL DER BEHANDELTEN MUSKELN/SESSION NACH GMFCS LEVEL .....	34
ABB. 10: A) GESAMTDOSIS UND B) DOSIS/KG KG PRO SESSION NACH GMFCS LEVEL .....	35
ABB. 11: A) DOSIS/MUSKEL/SESSION UND B) GEWICHTSADAPTIERTE DOSIS/MUSKEL/SESSION NACH GMFCS LEVEL .....	36
ABB. 12: BEHANDLUNGSDAUER BEI PATIENTEN MIT ABGESCHLOSSENER THERAPIE NACH GMFCS LEVEL .....	37
ABB. 13: A) GAS VON ELTERN UND ÄRZTEN BEI ALLEN BEWERTETEN SESSIONS UND B) GAS IN SESSIONS MIT BEWERTUNGEN VON ELTERN ALS AUCH ÄRZTEN.....	38
ABB. 14: GAS DER ELTERN UND ÄRZTE NACH GMFCS LEVEL IN DEN 114 SESSIONS MIT BEWERTUNG VON BEIDEN .....	39
ABB. 15: GAS DER ELTERN UND ÄRZTE NACH ALTER BEI INJEKTION .....	40
ABB. 16: A) „UAW GESAMT“ BEI DER BEHANDLUNG MIT BOTULINUMTOXIN BESTEHEND AUS „THERAPEUTISCHEN UAW“ (ROT) UND „ANDEREN UAW“ (BLAU); B) VERTEILUNG DER „ANDEREN UAW“ .....	41
ABB. 17: SESSIONS PRO PATIENT (PROZENTUALE VERTEILUNG); N=ANZAHL DER PATIENTEN .....	43
ABB. 18: A) ALTER UND B) KÖRPERGEWICHT BEI THERAPIEBEGINN FÜR GRUPPE A, B UND C .....	43
ABB. 19: A) GESAMTDOSIS/SESSION UND B) UND GEWICHTSADAPTIERTE DOSIS/SESSION BEI THERAPIEBEGINN FÜR GRUPPE A, B UND C .....	45
ABB. 20: A) DIFFERENZ GESAMTDOSIS UND B) DIFFERENZ DOSIS/KG KG ZWISCHEN ERSTER UND LETZTER SESSION FÜR PATIENTEN MIT MEHR ALS EINER SESSION .....	46
ABB. 21: A) DOSIS/MUSKEL UND B) DOSIS/MUSKEL/KG KG BEI THERAPIEBEGINN FÜR GRUPPE A, B, C .....	47
ABB. 22: A) DIFFERENZ DOSIS/MUSKEL UND B) DIFFERENZ DOSIS/MUSKEL/KG KG ZWISCHEN LETZTER UND ERSTER BEHANDLUNG FÜR PATIENTEN MIT MEHR ALS EINER SESSION .....	48

## Abbildungsverzeichnis

ABB. 23: A) ANZAHL DER BEHANDELTEN MUSKELN BEI ERSTER SESSION FÜR GRUPPE A, B UND C UND B) DIFFERENZ DER ANZAHL DER BEHANDELTEN MUSKELN ZWISCHEN LETZTER UND ERSTER SESSION BEI PATIENTEN MIT MEHR ALS EINER BEHANDLUNG (GRUPPE B UND C).....	49
ABB. 24: A) GAS DER ELTERN UND ÄRZTE BEI THERAPIEBEGINN UND B) GAS DER ELTERN UND ÄRZTE IN ALLEN SESSIONS, IN DENEN SOWOHL BEWERTUNGEN DURCH DIE ÄRZTE ALS AUCH ELTERN VORLAG .....	50
ABB. 25: VERGLEICH GAS BEI LETZTER SESSION MIT GAS BEI ERSTER SESSION BEI PATIENTEN MIT MEHR ALS EINER SESSION UND THERAPIEABBRUCH A) NACH EINSCHÄTZUNG DER ELTERN UND B) DER ÄRZTE .....	52
ABB. 26.: GRÜNDE FÜR DEN THERAPIEABBRUCH .....	53

## 9 Tabellenverzeichnis

TAB. 1: KLASSIFIKATION DER CEREBRALPARESE (10, 13) .....	2
TAB. 2: REVISED AND EXPANDED GROSS MOTOR CLASSIFICATION SYSTEM FÜR KINDER UND JUGENDLICHE (6-18 JAHRE) (15-18) .....	3
TAB. 3: GOAL ATTAINMENT SCALE NACH PALISANO (70).....	13
TAB. 4: ÜBERSICHT ÜBER DIE WICHTIGSTEN PARAMETER DER ACCESS® DATENBANK .....	24
TAB. 5: BETRAG DES KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN UND STÄRKE DES ZUSAMMENHANGS.....	25
TAB. 6: PATIENTENSPEZIFISCHE INFORMATIONEN UND INTEGRATIVES THERAPIEKONZEPT .....	26
TAB. 7: INFORMATIONEN ZUR BEHANDLUNG MIT BOTULINUMTOXIN A .....	26
TAB. 8: INFORMATIONEN ZU DAUER BZW. FREQUENZ DER BEHANDLUNG UND THERAPIEABBRUCHGRÜNDE.....	26
TAB. 9: UNTERTEILUNG ALLER UAW IN UNTERGRUPPEN .....	27
TAB. 10: UNTERSUCHUNGSKRITERIEN ZU „UAW GESAMT“, „THERAPEUTISCHEN UAW“ UND „ANDEREN UAW“ .....	27
TAB. 11: UNTERSUCHUNGSKRITERIEN ZUR ADHÄRENZ.....	28
TAB. 12: BESCHREIBUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS .....	30
TAB. 13: FUNKTIONELLE THERAPIEN NACH GMFCS LEVEL UND KORRELATION ZWISCHEN FUNKTIONELLEN THERAPIEN UND GMFCS LEVEL.....	30
TAB. 14: HILFSMITTELVERSORGUNG NACH GMFCS LEVEL DER KINDER.....	31
TAB. 15: OP INDIKATION NACH GMFCS LEVEL .....	32
TAB. 16: DOSIERUNG UND ANZAHL BEHANDELTEN MUSKELN BEI THERAPIEBEGINN UND BEI ALLEN SESSIONS .....	33
TAB. 17: ANZAHL DER BEHANDELTEN MUSKELN/SESSION NACH GMFCS LEVEL UND KORRELATION ZWISCHEN ANZAHL BEHANDELTEN MUSKELN/SESSION UND GMFCS LEVEL 1-5 BZW. 1-4.....	34
TAB. 18: GESAMTDOSIS UND DOSIS/KG KG PRO SESSION NACH GMFCS LEVEL UND KORRELATION ZWISCHEN GESAMTDOSIS BZW. DOSIS/KG KG UND GMFCS LEVEL 1-5 BZW. 1-4.....	35
TAB. 19: DOSIS/MUSKEL SOWIE DOSIS/MUSKEL/KG KG NACH GMFCS LEVEL.....	36
TAB. 20: BEHANDLUNGSDAUER BEI PATIENTEN MIT ABGESCHLOSSENER THERAPIE NACH GMFCS LEVEL .....	37
TAB. 21: RE-INJEKTIONSINTERVALL UND SESSIONS/JAHR BEI PATIENTEN MIT ABGESCHLOSSENER THERAPIE NACH GMFCS LEVEL .....	37
TAB. 22: GAS VON ELTERN UND ÄRZTEN IN ALLEN BEWERTUNGEN UND IN SESSIONS MIT BEWERTUNGEN VON BEIDEN .....	38
TAB. 23: GAS DER ELTERN UND ÄRZTE NACH GMFCS LEVEL BEI ALLEN SESSIONS MIT BEWERTUNGEN VON BEIDEN .....	39
TAB. 24: GAS DER ELTERN UND ÄRZTE NACH ALTER BEI BEHANDLUNG IN ALLEN SESSIONS MIT BEWERTUNGEN DURCH BEIDE .....	40
TAB. 25: UAW UND DOSIS/KG KG.....	41
TAB. 26: UAW UND ANZAHL BEHANDELTEN MUSKELN/SESSION.....	41
TAB. 27 UAW UND ALTER BEI INJEKTION .....	42
TAB. 28: UAW UND GMFCS LEVEL; KORRELATION ZWISCHEN „ANDEREN UAW“, „THERAPEUTISCHEN UAW“ BZW. „UAW GESAMT“ UND GMFCS LEVEL .....	42
TAB. 29: ALTER UND KÖRPERGEWICHT BEI THERAPIEBEGINN FÜR GRUPPE A, B UND C; KORRELATION ZWISCHEN ALTER UND ANZAHL SESSIONS.....	44

TAB. 30: GMFCS LEVEL BEI ERSTER UND LETZTER SESSION FÜR GRUPPE A, B UND C; KORRELATION ZWISCHEN GMFCS LEVEL BEI ERSTER BZW. LETZTER SESSION MIT ADHÄRENZ.....	44
TAB. 31: HÄUFIGKEIT EINER OP VOR UND WÄHREND BEHANDLUNG BZW. OP ALS THERAPIEABBRUCHGRUND FÜR GRUPPE A, B UND C; KORRELATION ZWISCHEN ADHÄRENZ UND DROP OUT OP .....	45
TAB. 32: GESAMTDOSIS/SESSION UND DOSIS/KG KG FÜR GRUPPE A, B UND C BEI THERAPIEBEGINN .....	45
TAB. 33: DIFFERENZ GESAMTDOSIS UND DOSIS/KG KG ZWISCHEN ERSTER UND LETZTER SESSION FÜR PATIENTEN MIT MEHR ALS EINER SESSION; KORRELATION ZWISCHEN DIFFERENZ GESAMTDOSIS BZW. DIFFERENZ DOSIS/KG KG UND ANZAHL SESSIONS .....	46
TAB. 34: DOSIS/MUSKEL UND DOSIS/MUSKEL/KG KG FÜR GRUPPE A, B, C BEI ERSTER SESSION.....	47
TAB. 35: DIFFERENZ DOSIS/MUSKEL UND DOSIS/MUSKEL/KG KG ZWISCHEN LETZTER UND ERSTER BEHANDLUNG FÜR GRUPPE A, B, C; KORRELATION ZWISCHEN DIFFERENZ DOSIS/MUSKEL UND ANZAHL SESSIONS .....	48
TAB. 36: ANZAHL DER BEHANDELTEN MUSKELN/SESSION BEI THERAPIEBEGINN UND DIFFERENZ DER ANZAHL BEHANDELTEN MUSKELN ZWISCHEN LETZTER UND ERSTER SESSION .....	49
TAB. 37: AUFTRETEN VON „ANDEREN UAW“, „THERAPEUTISCHEN UAW“ UND „UAW GESAMT“ BEI THERAPIEBEGINN IM ZUSAMMENHANG MIT DER ADHÄRENZ.....	49
TAB. 38: AUFTRETEN VON „ANDEREN UAW“, „THERAPEUTISCHEN UAW“ UND „UAW GESAMT“ BEI ALLEN SESSIONS IM ZUSAMMENHANG MIT DER ADHÄRENZ.....	50
TAB. 39: GAS DER ELTERN UND ÄRZTE IN ALLEN ERSTEN SESSIONS, IN DENEN SOWOHL BEWERTUNGEN VON DEN ÄRZTEN ALS AUCH VON DEN ELTERN VORLAGEN, IM ZUSAMMENHANG MIT DER ADHÄRENZ .....	51
TAB. 40: GAS DER ELTERN UND ÄRZTE BEI ALLEN SESSIONS, IN DENEN SOWOHL BEWERTUNGEN VON DEN ÄRZTEN ALS AUCH VON DEN ELTERN VORLAGEN, IM ZUSAMMENHANG MIT DER ADHÄRENZ .....	51
TAB. 41: VERGLEICH GAS BEI LETZTER SESSION (E) MIT GAS BEI ERSTER SESSION (A) BEI PATIENTEN MIT MEHR ALS EINER SESSION UND THERAPIEABBRUCH.....	52
TAB. 42: GRÜNDE FÜR DEN THERAPIEABBRUCH NACH GMFCS LEVEL .....	53
TAB. 43: ANTEIL VON PATIENTEN MIT BEENDETER THERAPIE UND GRÜNDE FÜR EINEN THERAPIEABBRUCH NACH GRUPPE A, B, C .....	53
TAB. 44: INFORMATIONEN ZUR THERAPIE DER EINZELNEN KINDER.....	96

## 10 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BSCP	bilateral spastische Cerebralparese
bzw.	beziehungsweise
CIMT	Constraint-Induced Movement Therapy
CP	Cerebralparese
CT	Computertomographie
DS	Deskriptive Statistik
EMG	Elektromyographie
G	Gage
GABA	Gamma Aminobuttersäure
GAS	Goal Attainment Scale
ggf.	gegebenenfalls
GMFCS	Gross Motor Function Classification System
GMFM	Gross Motor Function Measure
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
ID	Identifikationsnummer
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MAS	Modifizierte Ashworth Skala
Max.	Maximum
MIA	Motorik- und Interventionsambulanz
Min.	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MTS	Modifizierte Tardieu Skala
MU	Mouse Unit
MW	Mittelwert
n	Anzahl
OP	Operation
p	Signifikanzniveau
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
r	Korrelationskoeffizient
ROM	Range Of Motion

## Abkürzungsverzeichnis

sog.	sogenannt
Tab.	Tabelle
UAW	unerwünschte Wirkungen
UMN	Upper Motor Neuron
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 11 Anhang: Die Kinder des Patientenkollektivs im Überblick

ID	Geschlecht	GMFCS Level Anfang/Ende	Alter bei Behandlungs- beginn (in Jahren)	Körpergewicht (in kg) bei Behandlungsbeginn	Anzahl Sessions	Ende 2008 noch in Behandlung	Behandlungs- dauer (in Monaten)	Therapieabbruch- grund	Hilfsmittel	Physio/Ergo/ Logo	Tonus-senkende Medikamente	OP	Anzahl von Sessions mit „anderen UAW“
8	2	1/1	2,9	12	4	0	24,2	OP Indikation	1	1/0/0	0	0	0
9	1	2/2	2,0	13	4	0	43,8	nicht definiert	1	1/1/1	0	0	0
11	1	1/2	12,6	31	4	0	18,1	OP Indikation	1	1/0/1	0	1	1
13	1	2/2	5,3	24	2	0	4,8	OP Indikation	1	1/0/0	0	0	1
17	1	3/3	6,5	35	1	0		OP Indikation	1	1/1/0	0	0	0
20	2	3/3	2,3	10	5	0	23,5	OP Indikation	1	1/1/0	0	0	0
21	1	4/4	5,0	14	2	0	6,7	OP Indikation	1	1/1/1	0	1	0
23	2	1/1	3,8	13	2	0	5,8	nicht definiert	1	1/0/0	0	0	0
24	2	1/1	3,6	12	9	1	63,5		1	1/1/1	0	0	1
27	2	3/3	5,0	20	3	0	8,1	nicht definiert	1	1/1/0	0	0	0
28	2	3/3	7,7	19	2	0	5,3	nicht definiert	1	1/1/0	0	1	0

## Anhang: Die Kinder des Patientenkollektivs im Überblick

ID	Geschlecht	GMFCS Level Anfang/Ende	Alter bei Behandlungs- beginn (in Jahren)	Körpergewicht (in kg) bei Behandlungsbeginn	Anzahl Sessions	Ende 2008 noch in Behandlung	Behandlungs- dauer (in Monaten)	Therapieabbruch- grund	Hilfsmittel	Physio/Ergo/ Logo	Tonus-senkende Medikamente	OP	Anzahl von Sessions mit „anderen UAW“
29	2	5/5	5,7	14	1	0		OP Indikation	1	1/1/0	0	0	0
33	1	3/2	2,7	12	4	0	13,8	OP Indikation	1	1/1/0	0	0	1
46	1	4/4	12,8	35	1	0		OP Indikation	1	1/0/0	0	0	0
48	1	3/2	11,0	23	4	0	25,1	nicht definiert	1	1/1/0	0	0	0
49	1	3/3	3,3	10	5	0	18,7	andere Gründe	1	1/0/0	0	0	0
58	1	3/3	3,3	12	1	0		OP Indikation	1	1/1/0	0	0	0
61	2	5/5	15,0	24	2	0	8,5	nicht definiert	1	1/1/0	0	0	0
63	1	4/3	4,6	20	6	0	27,7	Präparatwechsel	1	1/1/1	0	0	0
64	1	3/3	15,9	54	1	0		nicht definiert	1	1/1/1	0	0	0
67	1	1/1	3,9	17	11	1	56,6		1	1/1/0	0	0	2
73	1	3/3	2,4	10	2	0	5,5	nicht definiert	1	1/0/0	0	0	0
74	2	4/4	8,5	21	2	0	5,8	OP Indikation	1	1/1/1	0	0	1
75	1	2/2	1,5	9	3	0	10,4	nicht definiert	1	1/1/1	0	0	0

ID	Geschlecht	GMFCS Level Anfang/Ende	Alter bei Behandlungs- beginn (in Jahren)	Körpergewicht (in kg) bei Behandlungsbeginn	Anzahl Sessions	Ende 2008 noch in Behandlung	Behandlungs- dauer (in Monaten)	Therapieabbruch- grund	Hilfsmittel	Physio/Ergo/ Logo	Tonus-senkende Medikamente	OP	Anzahl von Sessions mit „anderen UAW“
80	1	1/1	2,4	16	5	0	33,4	Präparatwechsel	1	1/1/1	0	0	1
84	1	2/2	3,0	17	2	0	6,4	OP Indikation	1	1/1/1	0	0	0
87	1	1/1	7,6	23	2	0	8,8	OP Indikation	1	1/1/0	0	0	1
93	1	1/1	5,5	20	2	0	6,4	Therapieziel erreicht	1	1/0/0	0	0	0
94	2	1/1	3,3	16	7	1	35,7		1	1/0/0	0	0	1
95	1	3/4	3,4	12	4	1	62,1		1	1/1/0	0	2	0
98	1	1/1	3,6	12	2	0	19,3	andere Gründe	1	1/0/0	0	0	0
99	2	5/5	19,8	40	3	0	9,7	Therapieziel nicht erreicht	1	1/0/0	1	0	0
107	2	4/4	2,4	9	1	0		Therapieziel erreicht	1	1/0/0	1	0	0
108	1	4/4	2,9	8	10	0	52,7	Therapieziel nicht erreicht	1	1/1/1	0	0	0
117	1	3/2	2,4	11	8	0	59,7	nicht definiert	1	1/1/1	0	2	0
118	2	4/4	5,9	16	8	1	44,8		1	1/1/1	0	0	0
128	1	4/4	9,7	28	2	0	11,3	OP Indikation	1	1/1/1	0	0	0
129	1	4/3	6,9	17	3	0	15,7	andere Gründe	1	1/1/0	0	0	0

ID	Geschlecht	GMFCS Level Anfang/Ende	Alter bei Behandlungs- beginn (in Jahren)	Körpergewicht (in kg) bei Behandlungsbeginn	Anzahl Sessions	Ende 2008 noch in Behandlung	Behandlungs- dauer (in Monaten)	Therapieabbruch- grund	Hilfsmittel	Physio/Ergo/ Logo	Tonus-senkende Medikamente	OP	Anzahl von Sessions mit „anderen UAW“
130	2	1/1	2,2	13	4	0	20,3	Therapieziel erreicht	1	1/0/0	0	0	0
133	1	3/3	2,8	12	5	0	16,8	nicht definiert	1	1/1/0	0	0	0
136	1	3/3	3,5	15	5	0	58,9	Therapieziel erreicht	1	1/1/1	0	0	0
141	1	5/5	14,3	34	2	0	5,5	Therapieziel nicht erreicht	1	1/1/0	0	0	0
142	1	4/4	5,8	15	2	0	5,1	OP Indikation	1	1/1/0	0	0	0
143	1	3/2	2,6	12	4	0	14,0	OP Indikation	1	1/1/0	0	0	0
147	1	1/2	8,9	21	5	0	39,6	OP Indikation	0	1/1/0	0	0	2
148	1	5/5	5,3	12	2	0	4,8	OP Indikation	1	1/0/0	0	0	0
149	1	4/4	2,4	14	4	0	17,5	Therapieziel erreicht	1	1/1/1	0	0	0
156	1	2/2	13,6	61	2	0	10,1	OP Indikation	1	1/1/0	0	0	0
157	2	1/1	2,7	11	2	0	5,6	nicht definiert	1	1/0/0	0	0	0
159	1	3/3	2,6	12	2	0	8,8	nicht definiert	1	1/0/0	0	0	0
183	2	3/3	6,7	15	2	0	6,9	Therapieziel nicht erreicht	1	1/0/0	0	0	0

ID	Geschlecht	GMFCS Level Anfang/Ende	Alter bei Behandlungs- beginn (in Jahren)	Körpergewicht (in kg) bei Behandlungsbeginn	Anzahl Sessions	Ende 2008 noch in Behandlung	Behandlungs- dauer (in Monaten)	Therapieabbruch- grund	Hilfsmittel	Physio/Ergo/ Logo	Tonus-senkende Medikamente	OP	Anzahl von Sessions mit „anderen UAW“
186	1	5/5	4,4	11	1	0		OP Indikation	0	0/1/1	0	0	0
188	2	4/4	2,3	15	4	1	25,5		1	1/0/1	0	0	0
197	2	3/3	3,2	12	2	1	19,0		1	1/0/1	0	0	0
198	2	2/2	2,1	10	2	1	6,4		1	1/1/0	0	0	0
199	1	2/2	2,8	9	3	1	24,6		1	1/1/0	0	0	1
200	1	3/3	7,4	18	1	0		Therapieziel nicht erreicht	1	1/1/1	0	0	0
201	2	2/2	3,1	12	2	0	5,5	andere Gründe	1	1/0/0	0	0	2
202	2	5/5	3,4	15	4	0	23,0	OP Indikation	1	0/0/0	0	0	0
204	1	2/1	2,5	11	2	0	4,6	Therapieziel nicht erreicht	1	1/1/0	0	0	0
206	1	4/4	2,0	13	2	1	7,3		1	1/1/1	0	0	1
212	2	5/5	5,9	10	1	0		nicht definiert	1	1/0/0	0	0	0
213	2	4/4	1,4	8	2	1	22,7		1	1/1/1	1	0	0
221	1	5/5	18,3	45	4	0	19,8	nicht definiert	1	1/1/0	0	1	0
223	1	1/2	2,8	12	4	0	16,0	nicht definiert	1	1/1/0	0	0	0
226	1	2/2	3,0	13	2	1	10,5		0	1/0/0	0	0	1
235	2	2/2	2,9	12	2	0	4,8	nicht definiert	1	1/1/0	0	0	0
241	1	3/3	1,9	9	2	1	14,9		1	1/0/1	0	0	0

ID	Geschlecht	GMFCS Level Anfang/Ende	Alter bei Behandlungs- beginn (in Jahren)	Körpergewicht (in kg) bei Behandlungsbeginn	Anzahl Sessions	Ende 2008 noch in Behandlung	Behandlungs- dauer (in Monaten)	Therapieabbruch- grund	Hilfsmittel	Physio/Ergo/ Logo	Tonus-senkende Medikamente	OP	Anzahl von Sessions mit „anderen UAW“
244	1		4,2	19	1	0		nicht definiert	0	0/0/0	0	0	0
245	2	5/5	11,6	17	1	0		Therapieziel nicht erreicht	1	1/0/0	1	0	0
246	1	3/3	4,5	16	5	0	21,1	nicht definiert	1	1/1/1	0	0	0
249	1	5/5	5,5	14	1	0		OP Indikation	1	1/1/1	0	0	0
250	2	5/5	10,4	22	2	0	4,4	OP Indikation	1	1/1/0	0	1	0
251	1	3/3	21,7	42	1	0		Therapieziel nicht erreicht	1	0/0/0	0	1	0
257	1	4/3	2,6	12	4	1	17,2		1	1/1/1	0	0	0
260	2	2/2	2,9	12	1	1	5,2		1	1/0/0	0	0	0
262	1	1/1	7,8	27	2	1	9,6		1	1/1/0	0	0	0

**Tab. 44:** Informationen zur Therapie der einzelnen Kinder

Bei den Punkten „noch in Behandlung“, „Hilfsmittel“, „Physio/Ergo/Logo“ und „Tonus-senkende Medikamente“ bedeutet 0=nein und 1=ja; bei „OP“ bedeutet 0=nein, 1=vor Behandlungsbeginn und 2=während Behandlung in der MIA.

## 12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Fertigstellung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Heinen für die Möglichkeit diese interessante Promotionsarbeit an seinem Institut durchführen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med Sebastian Schröder, der mir während der gesamten Zeit meiner Doktorarbeit mit Rat und Tat zur Seite stand und mir durch zahlreiche Ratschläge und konstruktive Diskussionen eine große Hilfe war.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die fortwährende Motivation und tatkräftige Unterstützung während meines beruflichen Werdegangs sowie auch in den schwierigen Phasen der Doktorarbeit bedanken.



## Eidesstattliche Versicherung

Hinterstoißer, Kathrin

---

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*„Unizentrische Kohortenstudie zum integrativen Therapiekonzept bei Kindern mit bilateral spastischer Cerebralparese unter besonderer Berücksichtigung der Adhärenz zu der Behandlung mit Botulinumtoxin“*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)