Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen

Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

Standardisierung der Myosonographie anhand des Beispiels des Musculus gastrocnemius bei Kindern mit spastischer Cerebralparese

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Annette Weiser

aus Heidelberg

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Florian Heinen
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Jan Senderek
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. A. Sebastian Schröder
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	07.04.2022

Inhaltsverzeichnis

1 **Abkürzungsverzeichnis** **1**

2 **Abbildungsverzeichnis** **2**

3 **Tabellenverzeichnis** **3**

4 **Einleitung** **5**

4.1 Hintergründe **5**

4.2 Cerebralparese (CP) **6**

4.2.1 Gross Motor Function Classification System 10

4.2.2 Therapiemöglichkeiten 10

4.2.3 Auswirkungen der CP auf die Skelettmuskulatur 12

4.3 Musculus gastrocnemius **12**

4.4 Grundlagen der Sonographie **12**

4.5 Standardisierte Myosonographie **13**

4.5.1 Myosonographie bei Kindern mit CP 14

5 **Fragestellung** **16**

5.1 Reproduzierbarkeit der Messwerte **17**

5.2 Unterschiede zwischen Patienten verschiedener GMFCS Level **17**

5.3 Unterschiede zwischen betroffener und nicht betroffener Seite **17**

5.4 Veränderung nach Botulinumneurotoxininjektion **17**

6 **Patienten und Methoden** **18**

6.1 Sonomat **18**

6.2 Untersuchungsablauf **20**

6.3 Patienten **22**

6.4 Ausmessen der Muskeldurchmesser **24**

6.5 Statistische Methoden **25**

6.5.1 Überprüfung der Normalverteilung 25

6.5.2 Analysierte Daten bezogen auf die unterschiedlichen Fragestellungen 26

6.5.3 Verwendete statistische Tests 27

7 **Ergebnisse** **30**

7.1 Reproduzierbarkeit der Messwerte **32**

7.1.1 Betroffene Beine ohne Injektion von Botulinumneurotoxin 34

7.1.2 Nicht betroffene Beine 38

7.2 Unterschiede zwischen Patienten verschiedener GMFCS Level bei der ersten Messung **39**

7.2.1 Kollektivbeschreibung 39
7.2.2 Signifikanztestung der Unterschiede in Abhängigkeit vom GMFCS Level 40
7.3 Unterschiede zwischen betroffener und nicht betroffener Seite 43
7.4 Veränderung nach Injektion von Botulinumneurotoxin 44
8 **Diskussion 47**
8.1 Reproduzierbarkeit der Messwerte im Verlauf 47
8.2 Unterschied zwischen den verschiedenen GMFCS Leveln 50
8.3 Unterschied zwischen betroffener und nicht betroffener Seite 51
8.4 Unterschied vor und nach Injektion von Botulinumneurotoxin 52
8.5 Ausblick 54
9 **Zusammenfassung 56**
10 **Literaturverzeichnis 58**
11 **Anhang 65**
12 **Danksagung 68**
13 **Eidesstattliche Versicherung 69**

1 Abkürzungsverzeichnis

BoNT	Botulinumneurotoxin
BSCP	bilaterale spastische Cerebralparese
cm	Centimeter
CP	Cerebralparese
gcl	Musculus gastrocnemius lateralis
gcm	Musculus gastrocnemius medialis
GMFCS	Gross Motor Function Classification System
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum
LGA	large for gestational age
M.	Musculus
MIA	Motorik- und Interventionsambulanz
MRT	Magnetresonanztomographie
SGA	small for gestational age
USCP	unilaterale spastische Cerebralparese
ZNS	zentrales Nervensystem

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lagerung eines Patienten für die Durchführung der Myosonographie im Längsschnitt 19
Abbildung 2: Seitliche Darstellung der Lagerung eines Patienten für die Durchführung der Myosonographie im Längsschnitt 20
Abbildung 3: Aufnahme des gcm eines Patienten mit BSCP 24
Abbildung 4: Aufnahme des gcl eines Patienten mit BSCP 25
Abbildung 5: Verteilung der Häufigkeiten der GMFCS Level bei den untersuchten Patienten 32
Abbildung 6: Häufigkeiten der GMFCS Level bei den Patienten mit USCP 39
Abbildung 7: Häufigkeiten der GMFCS Level bei den Patienten mit BSCP 40
Abbildung 8: Boxplots der Muskeldurchmesser (mw1) in cm (y-Achse) der betroffenen Beine der Patienten mit USCP und BSCP der GMFCS Level I-III (x-Achse) 42
Abbildung 9: Patientenbogen zur Dokumentation der Einstellungen am Sonomat. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8 als Standardeinstellungen für die verstellbaren Anteile des Sonomaten bezogen auf die Länge des Beins des Patienten, die entstehende Flexion im Kniegelenk und Sprunggelenk. 9 und 10 für die mediale oder laterale Positionierung des Ultraschallkopfes (Winkel von -5 bis +35 Grad) und 11 bezogen auf die Position des Ultraschallkopfes in der proximaleren bzw. distaleren Ausrichtung (Messung längs versus quer). . 65
Abbildung 10: CP-Therapiekurven Teil 1 (35, 38) 66
Abbildung 11: CP-Therapiekurven Teil 2 (35, 38) 67

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mögliche Ursachen der Entstehung der CP (29) 9
Tabelle 2: Übersicht aller eingeschlossenen Patienten (USCP=unilaterale spastische Cerebralparese, BSCP=bilaterale spastische Cerebralparese, m=männlich, w=weiblich). 30
Tabelle 3: Darstellung der Normalverteilung der Mittelwerte der ersten Messung der Patienten mit BSCP mittels Shapiro-Wilk..... 34
Tabelle 4: Darstellung der Normalverteilung der Daten der ersten Messung der Patienten mit USCP bezogen auf die betroffenen und nicht betroffenen Beine mittels Shapiro Wilk..... 34
Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichung der Muskeldurchmesser (gcm und gcl) der betroffenen Beine (n) zu zwei Messzeitpunkten (Messzeitpunkt 1=$\bar{x}_1$, Messzeitpunkt 2=$\bar{x}_2$) mit einem max. Abstand von drei Monaten (91 Tage) ohne zwischenzeitliche BoNT-Injektion..... 36
Tabelle 6: t-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich von Messungen der betroffenen Beine zu zwei Zeitpunkten mit einem maximalen Abstand von drei Monaten (Messzeitpunkt 1=$\bar{x}_1$, Messzeitpunkt 2=$\bar{x}_2$)..... 36
Tabelle 7: Mittelwerte, Standardabweichung (SD) der Muskeldurchmesser (gcm und gcl) der nicht betroffenen Beine (n=12) zu zwei Messpunkten (Messzeitpunkt 1=$\bar{x}_1$, Messzeitpunkt 2=$\bar{x}_2$) mit einem max. Abstand von drei Monaten (91 Tage)..... 38
Tabelle 8: t-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der Messungen der nicht betroffenen Beine zu zwei Zeitpunkten mit einem maximalen Abstand von drei Monaten (Messzeitpunkt 1=$\bar{x}_1$, Messzeitpunkt 2=$\bar{x}_2$) 38
Tabelle 9: Mittelwerte der betroffenen Beine der Muskeldurchmesser (gcm und gcl) der Beine (n=42) zum ersten Messpunkt (Messzeitpunkt 1=$\bar{x}_1$) bei den Patienten mit USCP und BSCP mit unterschiedlichen GMFCS Leveln (1=I, 2=II, 3=III)..... 41
Tabelle 10: Nach GMFCS Level unterteilte Gruppen mit Mittelwerten, Standardabweichung und 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) sowie Medianen der Durchmesser der betroffenen Muskeln bei der ersten Messung (n=23 Patienten, insgesamt 42 Beine untersucht, s. Tabelle 9). 42

Tabelle 11: Mittelwerte der nicht betroffenen ($\bar{x}_{nichtbetr}$) und betroffenen ($\bar{x}_{betr}$) Seite der Patienten mit USCP bei der ersten Messung. Zudem Angabe des Geschlechts (m=männlich, w=weiblich), des GMFCS Levels (0=unbekannt, 1=I, 2=II) und des Alters in Jahren 43

Tabelle 12: Resultate des t-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der Mittelwerte der betroffenen und nicht betroffenen Beine der Patienten mit USCP 44

Tabelle 13: Übersicht der Patienten welche vor und unmittelbar nach (Abstand 0 Tage) BoNT-Injektion untersucht wurden und im Verlauf nochmals nach 41-62 Tagen (Zeitabstand=t2) eine Untersuchung erhielten 45

Tabelle 14: Resultate des t-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der Mittelwerte der betroffenen Beine vor ($\bar{x}_1$) unmittelbar nach ($\bar{x}_2$) und im Verlauf nach BoNT-Injektion ($\bar{x}_3$) in die Muskeln der betroffenen Beine.... 45

4 Einleitung

Im Folgenden wird der Verständlichkeit halber die maskuline Form verwendet, die jedoch alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer umfasst.

4.1 Hintergründe

Im Rahmen des Krankheitsbildes der spastischen Cerebralparese (CP) kann es häufig zu Kontrakturen verschiedener Muskelgruppen kommen. Eine etablierte Therapiemöglichkeit ist die Injektion von Botulinumneurotoxin (BoNT) in die betroffene Muskulatur. Die Ausschüttung von Acetylcholin im Bereich des synaptischen Spalts der motorischen Endplatte wird blockiert, wodurch es zu einer vorübergehenden Lähmung der injizierten Muskulatur und somit zu einer Reduktion des spastischen Muskeltonus kommt (1, 2). Es können die Gelenkfunktion, die Kraftfunktion der Antagonisten, das Gangbild sowie auch notwendige Pflegemaßnahmen hierdurch verbessert werden. Zur Injektion von Botulinumneurotoxin wird sehr häufig die ultraschallgesteuerte Methode verwendet.

Ein klinischer Effekt der Injektion wird meist über drei bis sechs Monate beobachtet (3); anschließend ist bei gutem Therapieansprechen eine erneute Injektion notwendig. Eine neurogene Atrophie konnte in Vorstudien bis zu ein Jahr nach Injektion von Botulinumneurotoxin radiologisch in Magnetresonanztomographie (MRT) Darstellungen gezeigt werden (4, 5).

4.2 Cerebralparese (CP)

Der Begriff CP beschreibt eher ein Syndrom als eine spezielle Krankheit (6). Es ist schwierig eine klare Definition zu geben, da der Begriff CP verschiedenste Symptome in einem Begriff zusammenfasst.

Die CP ist eine gut untersuchte, entwicklungsneurologische Erkrankung, die in der frühen Kindheit auftritt und ein Leben lang andauert (7). Der Begriff umfasst eine sehr heterogene Gruppe von permanenten, nicht progressiven Bewegungs- und Haltungsstörungen, die mit motorischer Beeinträchtigung und Aktivitätseinschränkung einhergehen (7-10). Die CP ist der häufigste Grund für pädiatrische entwicklungsneurologische Störungen (8, 9, 11-13).

Die dieser Erkrankung zugrunde liegenden zerebralen Störungen können im sich entwickelnden fetalen oder kindlichen Gehirn auftreten (7, 14). Die CP ist somit Folge einer Läsion oder Dysfunktion des zentralen Nervensystems (ZNS) (7, 8). Die Schädigung verläuft nicht progredient, das bedeutet jedoch nicht, dass sich die Symptomatik der Patienten im Laufe der Zeit nicht verändert (15).

Das Bewegungsmuster der Patienten mit CP ist durch Spastik, Dyskinesie, Hyperreflexie und übermäßige Aktivierung der Antagonisten gekennzeichnet. Die primäre Störung im Gehirn ist mit anormalem Muskeltonus, häufig Hypertonie, einem Verlust der selektiven motorischen Kontrolle, aber auch gleichzeitig Muskelschwäche und beeinträchtigtem Gleichgewicht assoziiert. Häufig führen die Bewegungsstörungen zu sekundären muskuloskeletalen Problemen wie Kontrakturen, knöchernen Deformitäten und Gelenkinstabilität (14).

Zusätzlich zu ihrer motorischen bzw. muskuloskeletalen Symptomatik können die Betroffenen weitere Beeinträchtigungen aufweisen, die zum Beispiel die Empfindung, die Wahrnehmung, das Verhalten, die Kommunikation und

Kognition betreffen können (7). Außerdem leidet ungefähr ein Drittel der Patienten zusätzlich an einer Epilepsie (6, 7).

Key elements/Diagnosekriterien nach der Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (13):

1. CP ist eine Gruppe von Störungen → Überbegriff („umbrella term“)
2. Sie ist eine dauerhafte Störung, aber nicht unveränderlich
3. CP umfasst Störungen der Bewegung, der Haltung und/oder der motorischen Funktion
4. Ist verursacht durch eine nicht progressive Beeinträchtigung/Läsion/Anomalie
5. Diese Beeinträchtigung/Läsion/Anomalie tritt im unreifen oder sich entwickelnden Gehirn auf

Die Häufigkeit der CP wird in der Literatur mit einer Prävalenz von 1,5-3 Kindern von 1000 Lebendgeburten angegeben (11, 13, 16).

In den vergangenen Jahrzehnten seit ca. 1990 kann mittlerweile, nach zunächst einem leichten Anstieg in den Jahren zuvor (17, 18), ein Rückgang der Prävalenz der Cerebralparese beobachtet werden (19-22). Vor allem in der Gruppe der Frühgeborenen und Neugeborenen mit einem niedrigen Geburtsgewicht sowie auch bei Mehrlingen dieser Gruppe lässt sich dieser Trend beobachten (23, 24). Dies am ehesten aufgrund anhaltender Fortschritte in der Versorgung von Frühgeborenen sowie von Fortschritten in der Geburtshilfe, wie zum Beispiel großzügigerem Einsatz von Steroiden bei drohender Frühgeburtlichkeit oder Surfactant bei Frühgeborenen mit Surfactantmangel (20). In der Gruppe der Reifgeborenen ließ sich jedoch bisher kein relevanter Rückgang der Prävalenz

verzeichnen (23). Trotzdem ist die CP weiterhin der häufigste Grund für pädiatrische entwicklungsneurologische Einschränkungen (19, 24).

Dem Krankheitsbild liegt eine komplexe, multifaktorielle Ätiologie zugrunde. Vermutlich entsteht die CP eher durch eine Aneinanderreihung verschiedener Faktoren als durch ein einzelnes Ereignis.

5-10 % der Fälle können auf ein perinatales Hypoxiegeschehen zurückgeführt werden (25). Die Mehrheit der Fälle wird jedoch wahrscheinlich durch ein Zusammenspiel verschiedener prä-, peri- und postnataler Risikofaktoren verursacht (25). Ein niedriges Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit stellen die größten Risikofaktoren dar (11, 25-27), somit sind ungefähr 65 % der Kinder mit CP ehemals Frühgeborene (8).

Die peripheren klinischen Manifestationen hängen von Ausmaß, Größe und Lokalisation der zerebralen Schädigung ab. Dies erklärt eventuell die große Variation an Schweregraden und klinischer Präsentation.

Der bilateralen CP liegen in 80 % der Fälle Defektbildungen zugrunde, die im dritten Trimenon entstanden sind. Diese Form der CP kommt vor allem bei extrem Frühgeborenen vor, im Gegensatz dazu findet sich die unilaterale CP häufiger bei Reifgeborenen (16). Bei Patienten mit unilateraler spastischer CP findet sich bei Reifgeborenen in 50 % der Fälle ein Infarktgeschehen im Stromgebiet der Arteria cerebri media (6, 28). Auch Frühgeborene mit spastischer unilateraler CP zeigen fast nur frühe Dritt-Trimenon-Läsionen in Form von unilateralen periventrikulären Parenchymdefekten. Die dyskinetische CP tritt vorwiegend bei Reifgeborenen auf und ist in der Hälfte der Fälle mit beidseitigen Läsionen in den Basalganglien und dem Thalamus assoziiert (28). Eine Ausnahme stellt die ataktische CP dar, deren Ursache meist ungeklärt bleibt, da sich in der Bildgebung häufig keine eindeutigen, die Klinik erklärenden,

Schädigungsmuster finden lassen. Womöglich spielen bei dieser Unterform genetische Faktoren eine Rolle, da bei Reifgeborenen mit ataktischer CP in ca. 30 % eine positive Familienanamnese für CP vorliegt (28).

Aus bislang ungeklärten Gründen tritt eine rechtsseitige unilaterale CP doppelt so häufig auf wie eine linksseitige unilaterale CP (6).

Tabelle 1: Mögliche Ursachen der Entstehung der CP (29)

Zeitpunkt	Ursachen
Pränatal	- Zerebrale Fehlbildungen
	- Erkrankungen der Mutter (metabolisch, Infektionskrankheiten, Gestosen, Suchtprobleme)
	- Rhesus-Inkompatibilität
	- Genetische Erkrankungen
Perinatal	- Risiko- und Frühgeburten (niedriges Gestationsalter)
	- Asphyxie
	- Frühgeborenenenzephalopathie
Postnatal	- Infektionen (Meningitis, Enzephalitis)
	- Hypoglykämie
	- Bilirubinenzephalopathie
	- Schädel-Hirn-Traumata

Patienten mit spastischer CP weisen einen erhöhten Muskeltonus und pathologische Reflexe (im Sinne von positiven Pyramidalzeichen oder einem gesteigerten Reflexniveau) auf (30).

Außerdem kommt es vor allem bei Kindern mit bilateraler CP als Komplikation bzw. Folgeerscheinung häufig zu Hüftgelenkluxationen (75 %), Skoliosen (72 %) und Gelenkkontrakturen der großen Gelenke (46 %) (31).

4.2.1 Gross Motor Function Classification System

Das Gross Motor Function Classification System (GMFCS) ist eine Einteilung der motorischen Fähigkeiten, die Patienten mit CP haben. Es werden fünf Schweregrade unterteilt (I-V), welche vor allem die motorischen Möglichkeiten in alltäglichen Bereichen beschreiben. Die Stufen I-V beschreiben in aufsteigender Reihenfolge die zunehmende Einschränkung und das Angewiesen-Sein auf Unterstützung bzw. Hilfsmittel (32).

Der GMFCS wird im Bereich der Wissenschaft zur Klassifizierung eingesetzt (33), dient jedoch zum Beispiel auch als Einteilung im Hinblick auf die Prognose bzw. auf den Entwicklungskorridor der betroffenen Kinder (34). Zudem wurden auch die CP-Therapiekurven in Anlehnung an die GMFCS-Level und bezogen auf das jeweilige Alter der Patienten erstellt. Diese betonen ein multimodales, interdisziplinäres Therapiemodell und stellen eine Hilfestellung zur individuellen Therapieplanung dar (35).

4.2.2 Therapiemöglichkeiten

Das komplexe klinische Bild der CP macht eine multimodale und auf den jeweiligen Patienten angepasste Therapie erforderlich. Die Erstellung eines individualisierten Behandlungskonzeptes sollte idealerweise interdisziplinär mit Neuropädiatern, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Orthopädietechnikern und Kinderorthopäden erfolgen. Das multimodale Behandlungskonzept kann Physio-, Ergotherapie, Logopädie, Orthesen- und Gipstherapie beinhalten.

Außerdem können verschiedene Medikamente zur Therapie der Spastik angewandt werden, wie zum Beispiel Baclofen (oral oder intrathekal) sowie Benzodiazepine. Eine lokale und dementsprechend nebenwirkungsarme medikamentöse Behandlungsoption stellt die intramuskuläre Injektion von BoNT dar.

Die Therapie der Spastizität sollte möglichst vor dem Erreichen des fünften bis sechsten Lebensjahres der Patienten begonnen werden, um der Entstehung von Kontrakturen vorzubeugen (36, 37). Die Entwicklung von Kontrakturen, knöchernen Deformitäten und Gelenksluxationen und -subluxationen nimmt mit zunehmendem Alter der Patienten zu und kann im Verlauf gegebenenfalls ein chirurgisches bzw. orthopädisches/kinderorthopädisches operatives Eingreifen erforderlich machen (37).

Die lokalisierte medikamentöse Therapie mit BoNT ist eine seit vielen Jahren verwendete Therapiemethode bei Kindern und Jugendlichen mit spastischer CP. Die Wirkung wird nach intramuskulärer Injektion im Bereich der terminalen neuronalen Verbindung, im Bereich der terminalen Endplatte, vermittelt. Durch das Toxin wird eine Ausschüttung von Acetylcholin verhindert und somit eine paretische Wirkung an der spastischen Muskulatur erreicht (2). Die lokale Wirkung hält klinisch für ca. drei bis sechs Monate an. Nebenwirkungen sind selten. Am häufigsten kommt es zu einer lokalen Reaktion im Bereich der Einstichstelle sowie vorübergehender Muskelschwäche (gewünschter Effekt).

Einen Überblick über die verschiedenen zu erwägenden Therapien bezogen auf das Alter und das GMFCS Level stellen die Therapiekurven dar (38).

4.2.3 Auswirkungen der CP auf die Skelettmuskulatur

Durch die CP kommt es an der Skelettmuskulatur zu funktionellen und strukturellen Veränderungen. Wie bereits erwähnt zeigt sich eine Schwäche der Muskulatur mit einem Überwiegen der Kraft der Antagonisten. Zudem können als Folge Verkürzungen der Muskulatur auftreten. Ebenfalls wird ein reduziertes Muskelwachstum beschrieben (39).

Die Muskulatur weist einen erhöhten Kollagen- und Fettanteil auf (40).

Strukturell zeigt sich in der Sonographie, ähnlich wie bei Muskelerkrankungen (zum Beispiel Muskeldystrophien), eine Hyperechogenität der Muskulatur, welche am ehesten die strukturellen Veränderungen widerspiegelt.

4.3 Musculus gastrocnemius

Der Musculus gastrocnemius (M. gastrocnemius) bildet zusammen mit dem Musculus soleus die Wadenmuskulatur. Der Musculus gastrocnemius hat zwei Muskelbäuche, einen lateralen und einen medialen, mit unterschiedlichen Muskelursprüngen (41). Er ist im Bereich der oberflächlichen Wade lokalisiert. Die Hauptfunktion des Musculus gastrocnemius stellt die Flexion im oberen Sprung- sowie im Kniegelenk dar. Häufig kann es bei Patienten mit CP durch verschiedene Prozesse zu Gelenkkontrakturen (42) allgemein bzw. im Bereich des oberen Sprunggelenks durch eine Verkürzung des Musculus gastrocnemius zu einer Spitzfußstellung kommen.

4.4 Grundlagen der Sonographie

Die Ultraschalluntersuchung ist eine weit verbreitete Untersuchungsmethode, unter anderem in der Diagnostik und Verlaufskontrolle von neuromuskulären Erkrankungen. Im Gegensatz zur MRT ist die Muskelsonographie eine günstige,

weniger zeitaufwändige und meist einfach verfügbare Untersuchungsmethode (43, 44). Die Ultraschallsonde sendet Ultraschallwellen in das Muskelgewebe aus und empfängt das Echo des Gewebes. Durch die unterschiedliche Impedanz des Gewebes werden die Wellen unterschiedlich reflektiert und es entsteht das sogenannte B-Bild.

Muskulatur und Sehnen können im B-Bild Modus klar voneinander und vor allem vom umliegenden Fettgewebe unterschieden werden (44, 45).

Mit der Ultraschalluntersuchung ist es möglich, ein hoch-auflösendes Bild der Muskelmorphologie darzustellen (46).

Nachteile dieser Untersuchungsmethode sind, dass stets nur ein Ausschnitt des Muskelquerschnittes darstellbar ist (47), die Untersuchung sehr stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist und sie gerade für Anfänger einen großen Zeitaufwand bedeuten kann (48). Außerdem ist die Kooperation des untersuchten Kindes unabdinglich.

Eine Standardisierung der Myosonographie kann mittels unterschiedlicher Methoden erfolgen. Es gibt die Möglichkeit anatomische Landmarken, wie zum Beispiel Knochenvorsprünge, zu verwenden und die definierten Abstände abzumessen. Eine Methode, die bisher unseres Wissens nach nicht beschrieben wurde, ist die Standardisierung unter Zuhilfenahme einer Lagerungsschiene mit Fixieren des Ultraschallkopfes.

Durch die oberflächliche Lage sowie die übersichtliche Anatomie lässt sich der M. gastrocnemius sonographisch sehr gut darstellen und abgrenzen.

4.5 Standardisierte Myosonographie

Es gibt bereits mehrere Arbeiten zur standardisierten Muskelsonographie (=Myosonographie), auch bei Patienten mit CP, welche natürlich

unterschiedliche Fragestellungen haben, jedoch auch zu ganz unterschiedlichen Ergebnissen kamen. Zum Beispiel untersuchten Kositsky et al. die Reproduzierbarkeit der Myosonographie im Vergleich zur Muskeldarstellung mittels MRT (49). Es wurden Erwachsene an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mittels standardisierter Myosonographie anhand anatomischer Landmarken untersucht und am zweiten Tag zudem eine MRT-Untersuchung durchgeführt. Die Autoren beschreiben eine gute Reproduzierbarkeit der Sonographie (Cross Sectional Area berechnet) anhand des Beispiels der Adduktoren. Es zeigt sich eine bessere Reproduzierbarkeit der Werte bei Muskeln mit größerem Durchmesser. Bei den kleineren Muskeln bzw. Muskeln mit geringerem Volumen waren die Abweichungen prozentual demgegenüber größer.

4.5.1 Myosonographie bei Kindern mit CP

Es gibt bereits mehrere Studien, die einen Unterschied zwischen der Muskulatur von Kindern mit CP und nicht betroffenen Kindern darstellen konnten (50).

Es wurden Unterschiede in der Funktion der Muskeln aber auch strukturelle Unterschiede mittels Sonographie nachgewiesen (50-53). Einige Autoren beschreiben Freihandsonographie (39, 54-56), einige Autoren die Zuhilfenahme anatomischer Landmarken (52, 57-59) zum Festlegen des zu untersuchenden Muskelabschnitts.

Zum Beispiel stellten Schless et al. fest, dass die Sonographie im Vergleich zur MRT durchaus ebenfalls eine gute Aussage bezüglich Muskeldurchmesser und Echogenität machen kann (54). Bei Kindern mit spastischer CP zeigte sich ein Unterschied der Muskeldurchmesser im Vergleich zu gesunden Kindern sowie eine abnehmende Muskeldicke bei schwerer betroffenen Kindern. Auch vorgängige BoNT-Injektionen führten zu einem signifikanten Unterschied in

Muskeldurchmesser und Echogenität des Gewebes. Die Sonographie wurde bei dieser Studie als Freihand-Untersuchung durchgeführt (54).

In der Dissertation von Frau Scheld wurde bereits vor Beginn unserer Untersuchungen eine Standardisierung der Muskelsonographie untersucht. Es wurden bestimmte anatomische Landmarken zur Standardisierung verwendet. Insgesamt zeigte sich bei dieser älteren Untersuchung jedoch, dass eine Standardisierung auf diesem Weg schwierig war (58).

Unseres Wissens nach gibt es bisher keine Untersuchung zur Anwendung einer Lagerungsschiene zur Standardisierung der Myosonographie.

5 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit stellte die Etablierung der standardisierten Myosonographie am Beispiel des M. gastrocnemius bei Kindern mit CP dar.

Patienten mit unilateraler CP zeigen meist eine deutliche Muskelatrophie an den Extremitäten der betroffenen Seite im Vergleich zur nicht betroffenen Gegenseite.

Die MRT stellt den Goldstandard der bildgebenden Verfahren in der Untersuchung spastischer Muskeln dar. Da die MRT jedoch nicht an allen Häusern verfügbar, teuer und häufig zur Untersuchung bei Kindern eine Sedierung notwendig ist, bietet die Ultraschalluntersuchung eine kostengünstige, mobile und unkompliziertere alternative Untersuchungsmethode (60). Als Alternativuntersuchung zur MRT wollten wir in dieser Studie die Aussagekraft und vor allem die Reproduzierbarkeit der Myosonographie unter Zuhilfenahme einer Lagerungsschiene untersuchen.

Um bei jeder Untersuchung die gleiche Stelle bzw. den gleichen Muskelausschnitt wieder auffinden zu können, setzten wir eine speziell für diese Ultraschalluntersuchung angefertigte Lagerungsschiene (Sonomat) ein. Unter Zuhilfenahme der Schiene wollten wir untersuchen, ob es möglich ist, die Sonographie der Wadenmuskulatur insoweit zu standardisieren, dass ein erneutes Auffinden der vorherigen Untersuchungsstelle, bzw. des gleichen Muskelabschnittes, möglich ist. Zudem sollte hierdurch der Muskeldurchmesser im Verlauf beurteilt und jeweils mit den Voruntersuchungen verglichen werden.

In Voruntersuchungen konnte bereits sonographisch eine signifikante Muskelatrophie nach Injektion von BoNT am Beispiel des M. gastrocnemius medialis (gcm) nachgewiesen werden. Ebenso wurde im Verlauf eine, allerdings

statistisch nicht signifikante, erneute Zunahme des Muskeldurchmessers in der genannten Studie gesehen (58). Im Rahmen dieser Studie wurde die zu untersuchende Lokalisation im Bereich des M. gastrocnemius bezogen auf eine definierte Stelle zwischen den anatomischen Landmarken des Malleolus lateralis und Caput fibulae festgelegt und anschließend die sonographische Messung durchgeführt.

Ziel unserer Studie war nach den bisher vorliegenden Erkenntnissen eine weitere Standardisierung der Untersuchung sowie Definition der Lokalisation des Messpunktes unter Zuhilfenahme der Lagerungsschiene (des Sonomaten).

Folgende Fragen sollten im Laufe der Studie beantwortet werden:

5.1 Reproduzierbarkeit der Messwerte

Sind die erhobenen Messwerte der Muskeldurchmesser unter Anwendung der Lagerungsschiene im Verlauf reproduzierbar?

5.2 Unterschiede zwischen Patienten verschiedener GMFCS Level

Gibt es Unterschiede bezüglich der Muskeldicke des M. gastrocnemius zwischen den Patienten mit verschiedenen GMFCS Leveln?

5.3 Unterschiede zwischen betroffener und nicht betroffener Seite

Ist ein Unterschied der Muskeldicke des M. gastrocnemius bei Kindern und Jugendlichen mit unilateraler CP zwischen der betroffenen und der nicht betroffenen Seite messbar?

5.4 Veränderung nach Botulinumneurotoxininjektion

Ist mittels standardisierter Myosonographie eine Veränderung des Durchmessers des M. gastrocnemius nach BoNT-Injektion messbar?

6 Patienten und Methoden

Vor Beginn der Untersuchungen wurde ein Ethikvotum mit der Nummer 500-11 der Ethikkommission der LMU München eingeholt.

6.1 Sonomat

Wir verwendeten zur Standardisierung der Muskelsonographie den eigens für diese Studie angefertigten Sonomat.

Die Lagerungsschiene war durch mehrere Schrauben individuell auf das Patientenbein und die ideale Lagerung anpassbar. Begonnen wurde jeweils mit der Untersuchung des linken Beins. Die entsprechenden verstellbaren Anteile des Sonomaten (auf dem Dokumentationsbogen nummeriert von 1-11, siehe Anhang Abbildung 9) wurden so eingestellt, dass das Sprunggelenk des Patienten in einer entspannten, leicht plantarflektierten Position gehalten wurde und die Fußsohle der Metallplatte der Lagerungsschiene flach auflag. Hierzu wurde die Höhe der Metallplatte entsprechend der Länge des Patientenbeins angepasst (siehe Abbildung 1). Anschließend wurde der Winkel der Schiene so eingestellt, dass das Bein in leichter Knieflexion gelagert war. Die Unterstützungsfläche in der Mitte des Unterschenkels wurde zudem ebenfalls verschoben, so dass der Unterschenkel angenehm unterstützt wurde und der Patient keinen Druck verspürte. Die Halterung für den Ultraschallkopf wurde nach ausreichender Lagerung des Beins auf der Schiene dann nach unten geklappt und so positioniert, dass die halbkreisförmige Platte parallel zur Wadenmuskulatur des Unterschenkels stand.

Die Ultraschallsonde wurde in der extra angefertigten Vorrichtung eingespannt.

Entsprechend den notierten Einstellungen wurde der Sonomat für die Verlaufsuntersuchung erneut auf die gleichen Positionen eingestellt um den gleichen Ausschnitt der Muskulatur zu untersuchen und den Durchmesser möglichst an der gleichen Stelle messen zu können.

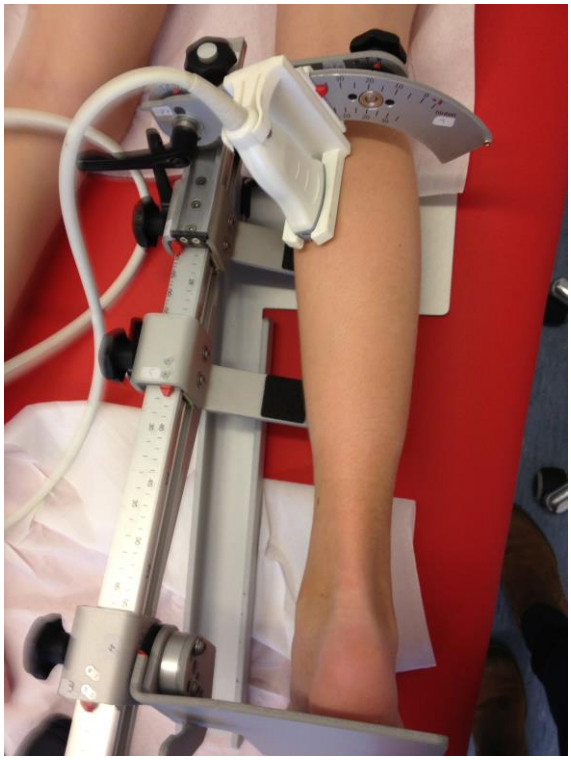

Abbildung 1: Lagerung eines Patienten für die Durchführung der Myosonographie im Längsschnitt

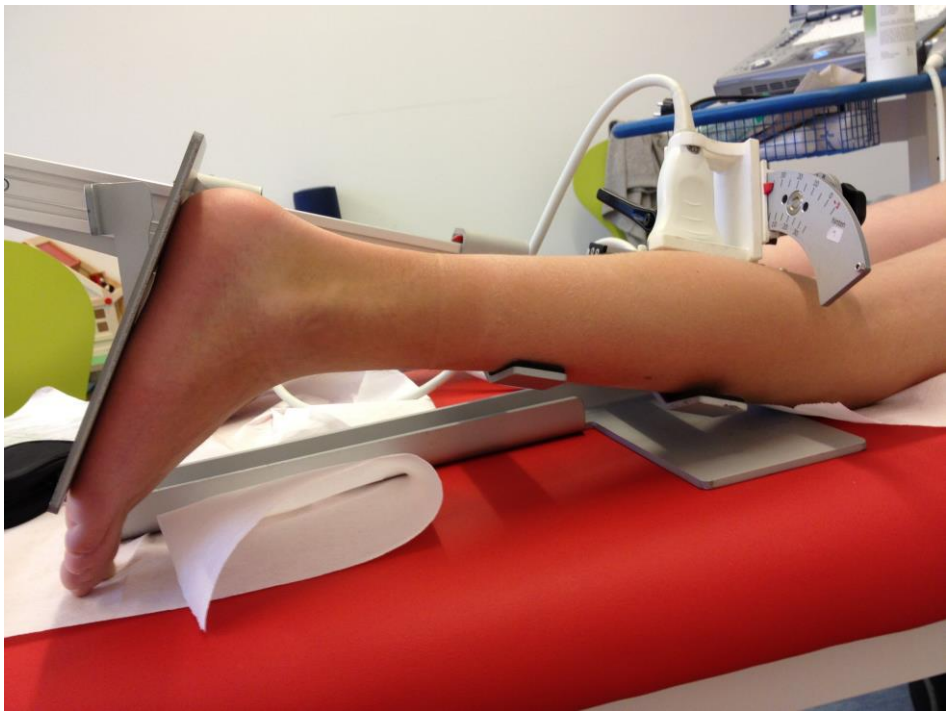

Abbildung 2: Seitliche Darstellung der Lagerung eines Patienten für die Durchführung der Myosonographie im Längsschnitt

6.2 Untersuchungsablauf

Die Kinder wurden bei den Kontroll- oder Routineterminen in der Motorik- und Interventionsambulanz (MIA) des integrierten sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) im Dr. von Haunerschen Kinderspital untersucht. Teilweise wurden die Untersuchungen vor und nach Injektion, also am gleichen Tag innerhalb weniger Stunden, von BoNT in die Wadenmuskulatur durchgeführt. Teilweise wurden die Patienten auch erst nach einem längeren Intervall wieder untersucht. Die zeitliche Abfolge bzw. die Abstände zwischen den Aufnahmen ergeben sich lediglich aus den ohnehin notwendigen Terminen. Ein zwischenzeitliches Einbestellen der Familien in festgelegten und somit vergleichbaren Intervallen hätte einen zu großen Aufwand für die Familien und Patienten bedeutet.

Zunächst wurde von den Eltern und gegebenenfalls den Patienten eine Anamnese zum aktuellen Befinden und Gesundheitszustand (des Kindes)

erhoben. Anschließend wurden die Patienten im Sinne einer Gang- und Standanalyse auf Video aufgezeichnet. Jeder Patient wurde darauffolgend auf der Untersuchungsliege mit Schwerpunkt auf den Muskel- und Bewegungsapparat untersucht. Es erfolgte eine Dokumentation der standardisierten Gelenkwinkelmessung nach einem festgelegten Ablauf.

Die Kinder und Eltern wurden zunächst über den Studienhintergrund und den Ablauf der Sonographie aufgeklärt und nach ihrem jeweiligen Einverständnis an der Teilnahme in die Studie aufgenommen.

Die Ultraschallaufnahmen erfolgten dann im Anschluss an die Untersuchung der Patienten. Zudem wurden betroffene Kinder und Jugendliche im Rahmen des ambulanten Aufenthaltes vor und nach intramuskulärer BoNT-Injektion in der kinderchirurgischen Tagesklinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals untersucht.

Die Ultraschalluntersuchung mit Schiene wurde entweder auf einer Untersuchungsliege oder bei einem Aufenthalt in der chirurgischen Tagesklinik im Patientenbett liegend durchgeführt.

Für die Durchführung der Untersuchung wurden die Kinder gebeten, sich auf den Bauch zu legen, den Kopf entspannt auf einer Seite abzulegen und während der Untersuchung möglichst entspannt und ruhig liegen zu bleiben. Zunächst wurde der linke Unterschenkel des Patienten auf der Schiene (Sonomat) gelagert, anschließend mussten alle Winkel des Sonomaten an das Patientenbein angepasst werden. Das Bein sollte möglichst entspannt gelagert sein und die Kinder wurden gebeten insbesondere die Wadenmuskulatur möglichst nicht anzuspannen.

Der Querschnitt des Musculus gastrocnemius medialis (gcm) wurde im Zentrum des Ultraschallkopfes eingestellt. Die Einspannvorrichtung für die

Ultraschallsonde wurde jeweils an der Stelle des maximalen Durchmessers des Muskelbauches des gcm und Musculus gastrocnemius lateralis (gcl) positioniert und befestigt und die entsprechende Position auf dem Patientendatenblatt vermerkt. Während der Datenerhebung wurden zunächst auch die Längsschnitte der jeweiligen Muskeln aufgenommen, welche jedoch im Rahmen der Auswertung nicht verwendet wurden (siehe Abbildung 1 und 2).

Anschließend wurde die Aufnahme gespeichert und ebenso der gcl aufgenommen (siehe Abbildung 4). Mit dem rechten Bein wurde in gleicher Weise verfahren. Das jeweils bestehende Muster der CP hatte keine Auswirkung auf den Untersuchungsablauf. Bei allen Patienten, ob bilateral oder unilateral betroffen, wurden jeweils beide Beine untersucht.

In der Untersuchung wurde standardisiert medial links im Bild, lateral rechts im Bild, proximal links im Bild und distal rechts im Bild dargestellt. Es wurde mit dem Ultraschallkopf möglichst wenig Druck auf das Gewebe ausgeübt, um den Muskeldurchmesser nicht artifiziell zu verringern oder die Echogenität des Muskelbildes zu verändern.

6.3 Patienten

In der MIA des SPZ im Dr. von Haunerschen Kinderspitals in München werden Kinder mit Bewegungsstörungen im Rahmen eines integrativen Behandlungskonzeptes behandelt. Das Behandlungsteam setzt sich aus Neuropädiatern, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten und Orthopädietechnikern zusammen.

Bei der Erstvorstellung im Rahmen der Sprechstunde erfolgt zunächst jeweils eine ausführliche Anamnese über die Krankheits- und Entwicklungsgeschichte des Kindes. Anschließend wird eine körperliche Untersuchung mit Schwerpunkt

auf den Bewegungsapparat (standardisierte Gelenkwinkelmessung, Erfassung des Muskeltonus, Messung nach MAS, Tardieu) und eine standardisierte Gang- und Stand-Videoanalyse des Patienten durchgeführt. Gemeinsam wird das weitere Behandlungskonzept im Team und mit den Eltern bzw. dem Patienten besprochen und über den eventuellen Nutzen einer BoNT-Injektion oder weiterer anderer Therapiemöglichkeiten entschieden.

Im Falle der Indikationsstellung einer BoNT-Injektion, und insbesondere bei erstmaliger Injektion, erfolgt ein ausführliches Aufklärungsgespräch über den Ablauf, mögliche Nebenwirkungen und Auswirkungen der Injektion. Zudem werden mit dem Kind/Jugendlichen bzw. mit den Eltern sowie gemeinsam im Team die durch den Eingriff angestrebten Ziele bzw. Verbesserungsmöglichkeiten festgehalten.

Die Injektionen werden im Dr. von Haunerschen Kinderspital meist unter Analgosedierung, sonographisch kontrolliert, tagesstationär durchgeführt. Im Anschluss erfolgt jeweils ca. vier bis sechs Wochen nach der Injektion eine Kontrolluntersuchung in der MIA, um den Therapieerfolg zu evaluieren und die weitere Therapie zu planen.

Im Rahmen der Studie wurden alle Kinder, die von März 2012 bis Juni 2013 zu einem Termin in die MIA kamen und die Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie eingeschlossen.

Insgesamt wurden in dem angegebenen Zeitraum von 15 Monaten 258 Patienten in der MIA behandelt. Von diesen wurden 27 in die Studie eingeschlossen.

Die Einschlusskriterien waren die Einwilligung des Patienten bzw. mindestens eines Elternteiles in die Teilnahme an der Studie, ausreichende Kooperation (vor allem abhängig vom Alter und den kognitiven Fähigkeiten der Patienten) zur Teilnahme an der Studie und die Diagnose einer spastischen CP.

Die Kinder und Jugendlichen wurden unabhängig von durchgeführten Vorbehandlungen und vorhergehenden Injektionen von BoNT in die Wadenmuskulatur in die Studie eingeschlossen.

6.4 Ausmessen der Muskeldurchmesser

Die aufgenommenen Ultraschallbilder wurden nach der Untersuchung mittels Osirix® geöffnet und der Durchmesser an der breitesten Stelle ausgemessen.

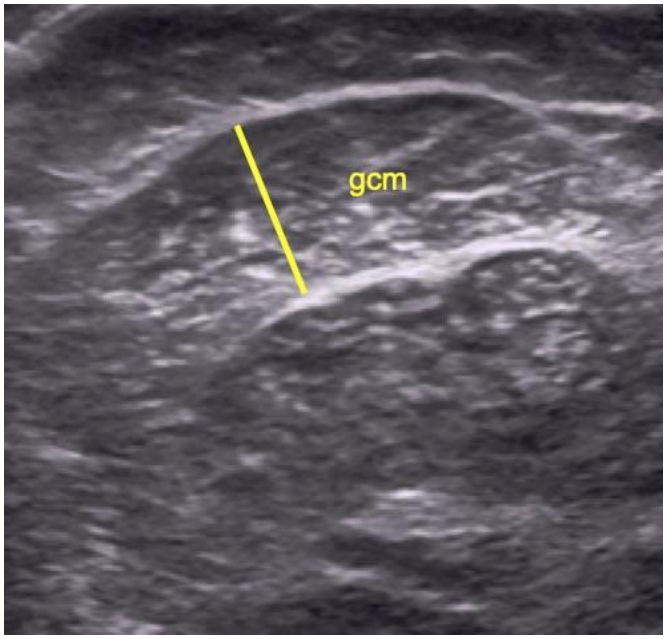

Abbildung 3: Aufnahme des gcm eines Patienten mit BSCP

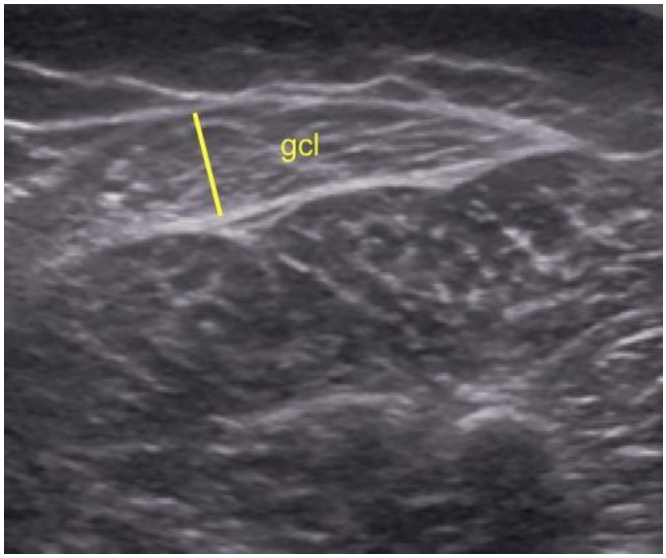

Abbildung 4: Aufnahme des gcl eines Patienten mit BSCP

6.5 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurden Excel® sowie IBM SPSS21® und SPSS25® verwendet.

6.5.1 Überprüfung der Normalverteilung

Zur Überprüfung ob eine Normalverteilung der Daten vorliegt wurden die Mittelwerte zum ersten Untersuchungszeitpunkt mit dem Shapiro Wilk Test analysiert. Hierfür wurden drei Gruppen zur Analyse gebildet: die Daten der ersten Messung der Patienten mit bilateraler CP, die Daten der ersten Messung der nicht betroffenen Beine der Patienten mit unilateraler CP und die Daten der ersten Messung der betroffenen Beine der Patienten mit unilateraler CP.

Es wurde der Shapiro-Wilk-Test gewählt, da dieser für die Untersuchung einer eher geringen Anzahl metrischer Variablen am aussagekräftigsten ist.

6.5.2 Analysierte Daten bezogen auf die unterschiedlichen Fragestellungen

6.5.2.1 Sind die erhobenen Messwerte der Muskeldurchmesser unter Anwendung der Lagerungsschiene im Verlauf reproduzierbar?

Es wurden zwei Gruppen gebildet anhand derer die Reproduzierbarkeit der Messwerte zunächst jeweils untersucht wurde: die betroffenen Beine der Patienten mit USCP (unilaterale spastische Cerebralparese) und BSCP (bilaterale spastische Cerebralparese) und die nicht betroffenen Beine der Patienten mit USCP. Es wurden nur Messungen zu Zeitpunkten analysiert zu denen die Patienten keine BoNT-Injektion erhielten und wenn ein maximaler Zeitabstand zwischen zwei Messungen von drei Monaten vorlag. Dies um einen Einfluss auf Veränderungen der Messungen durch das natürliche Muskelwachstum bei Kindern möglichst ausschließen zu können.

Zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit wurde nach Analyse der Daten auf eine Normalverteilung der t-Test für verbundene Stichproben verwendet.

6.5.2.2 Gibt es Unterschiede bezüglich der Muskeldicke des M. gastrocnemius zwischen den Patienten mit verschiedenen GMFCS Leveln?

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden zunächst die Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervall der Messungen zum jeweils ersten Messzeitpunkt bezogen auf die unterschiedlichen GMFCS Level (I-III) ermittelt. Es wurde in unserer Studie ein einziger Patient mit GMFCS Level IV untersucht, dementsprechend wurde der einzelne Datensatz ausgeschlossen. Zudem wurden die Patienten, bei denen kein eindeutiges GMFCS Level festgelegt werden konnte, ausgeschlossen.

Es wurden nur die betroffenen Beine (betroffene Beine der Patienten mit USCP und beide Seiten der Patienten mit BSCP) analysiert.

Es wurde zunächst mittels Levene-Test eine Untersuchung auf Vorliegen einer Varianzhomogenität durchgeführt.

Da keine Varianzhomogenität der Daten vorlag wurde der Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Mittelwerte mehrerer Gruppen verwendet.

6.5.2.3 Ist ein Unterschied der Muskeldicke des M. gastrocnemius bei Kindern und Jugendlichen mit unilateraler CP zwischen der betroffenen und der nicht betroffenen Seite messbar?

Es wurden die Patienten mit USCP untersucht. Hierfür wurden die Muskeldurchmesser der jeweils ersten Messungen der betroffenen und nicht betroffenen Seite verglichen.

6.5.2.4 Ist mittels standardisierter Myosonographie eine Veränderung des Durchmessers des M. gastrocnemius nach BoNT-Injektion messbar?

Es wurden die betroffenen Beine von allen Patienten betrachtet, welche BoNT erhielten, am gleichen Tag nachuntersucht wurden sowie erneut mit einem Zeitintervall von weniger als drei Monaten nachkontrolliert wurden.

6.5.3 Verwendete statistische Tests

6.5.3.1 Reproduzierbarkeit

Die Normalverteilung der Daten wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Anschließend wurde zum Vergleich der Mittelwerte zur Beantwortung der

Fragestellung der Reproduzierbarkeit der t-Test für verbundene Stichproben verwendet. Es wurden die Mittelwerte der Durchmesser zu zwei unterschiedlichen Messpunkten mit einem maximalen zeitlichen Abstand der Untersuchungen von drei Monaten verglichen.

6.5.3.2 GMFCS Level

Zur Untersuchung, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der ersten Messungen in Abhängigkeit von den GMFCS Leveln vorliegt wurde der Levene Test zur Analyse der Varianzhomogenität verwendet. Zum Vergleich der Mittelwerte der Patienten der GMFCS Level I bis III wurde anschließend der Kruskal Wallis Test (für unabhängige Stichproben) angewendet.

6.5.3.3 Betroffen versus nicht betroffen

Zunächst wurden die betroffenen und nicht betroffenen Beine gruppiert und jeweils die Mittelwerte berechnet. Anschließend wurde mittels t-Test für verbundene Stichproben die Signifikanz des Unterschiedes der Mittelwerte überprüft.

Auch diese analysierten Daten wurden zuvor mittels Shapiro-Wilk-Test auf ihre Normalverteilung geprüft.

6.5.3.4 Unterschied nach BoNT-Injektion

Die Mittelwerte der betroffenen Beine vor, unmittelbar nach Injektion und im Rahmen der Verlaufsuntersuchung nach Injektion wurden berechnet. Mittels t-Test für abhängige Stichproben wurden die Mittelwerte des ersten Zeitpunktes

mit denen des zweiten, die des zweiten mit denen des dritten und die des ersten mit denen des dritten verglichen.

7 Ergebnisse

Innerhalb der Studie wurden 31 Patienten untersucht, somit insgesamt 62 Beine. Davon konnten die Daten von vier Patienten aufgrund schlechter Aufnahmequalität oder mangelnder Mitarbeit nicht ausgewertet werden. Insgesamt wurden somit 27 Kinder und Jugendliche in die Studie eingeschlossen. Insgesamt ergeben sich somit n=54 aufgenommene und ausgewertete Beine von Patienten, insgesamt also 108 ausgemessene Muskelquerschnitte (da jeweils der mediale und laterale Muskelbauch gemessen wurden). Sieben der ausgewerteten Kinder und Jugendlichen waren weiblich und 20 Kinder und Jugendliche männlich.

Tabelle 2 stellt eine Übersicht der Patienten und ihrer Merkmale dar.

Tabelle 2: Übersicht aller eingeschlossenen Patienten (USCP=unilaterale spastische Cerebralparese, BSCP=bilaterale spastische Cerebralparese, m=männlich, w=weiblich).

ID	Geschl.	Diag.	GMFCS	Alter (Jahre)	Anzahl Untersuchungen	Rechts betroffen (0=nein 1=ja)	Links betroffen (0=nein 1=ja)
01	m	BSCP	unbek.	6	5	1	1
02	m	BSCP	unbek.	7	3	1	1
03	w	BSCP	III	6	1	1	1
04	m	USCP	I	7	1	0	1
05	m	USCP	I	5	1	1	0
06	m	BSCP	III	10	1	1	1
07	m	USCP	I	15	1	1	0

08	w	USCP	I	6	1	1	0
09	m	USCP	I	19	3	0	1
10	m	USCP	I	10	2	1	0
11	m	USCP	I	4	2	0	1
12	m	BSCP	I	6	1	1	1
13	m	USCP	I	9	3	0	1
14	m	USCP	I	8	2	1	0
15	w	USCP	I	12	1	1	0
16	m	BSCP	III	5	6	1	1
17	m	BSCP	II	3	2	1	1
18	m	BSCP	I	12	2	1	1
19	m	BSCP	II	12	3	1	1
20	w	BSCP	I	6	5	1	1
21	m	USCP	I	11	3	1	0
22	w	USCP	unbek.	21	5	1	0
23	w	USCP	II	12	4	0	1
24	m	BSCP	IV	6	1	1	1
25	m	USCP	I	9	4	1	0
26	m	USCP	I	10	1	0	1
27	w	BSCP	II	6	1	1	1
Summe	m=20 w=7	USCP = 15 BSCP = 12	I=16 II=4 III=3 IV=1 unbek.=3	MW 9, SD ± 4,33 Median 8 min. 3, max. 21		21 betroffene Beine, 6 nicht betroffene Beine	18 betroffene Beine, 9 nicht betroffene Beine

Untenstehend stellt Abbildung 5 eine Übersicht der Häufigkeiten der GMFCS Level der eingeschlossenen Patienten dar.

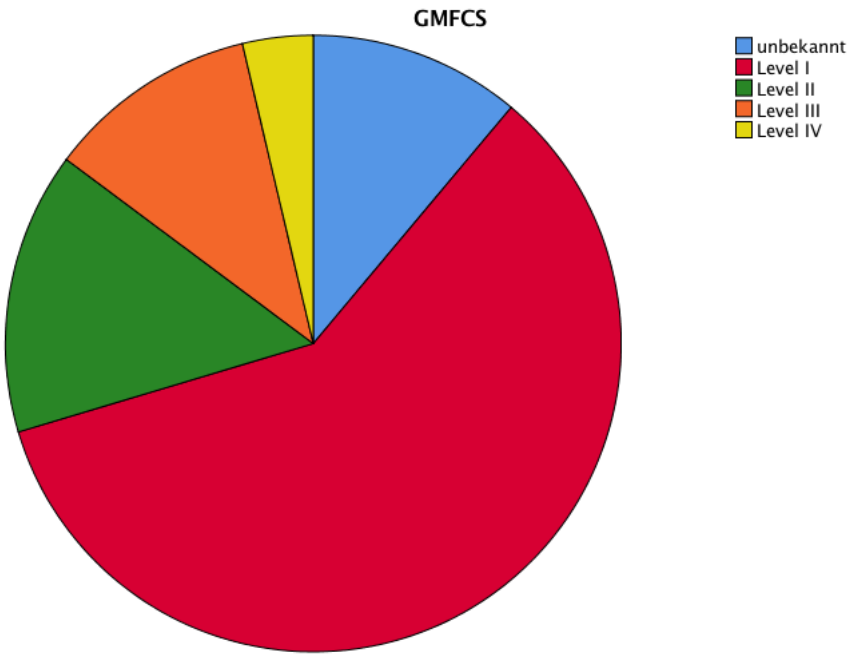

Abbildung 5: Verteilung der Häufigkeiten der GMFCS Level bei den untersuchten Patienten

Sechs Patienten erhielten im Verlauf der Studie BoNT-Injektionen in die Wadenmuskulatur, zwei Patienten absolvierten ein robotergestütztes Laufbandtraining (Lokomat) und alle Patienten wurden mit der Standardtherapie (Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, etc.) und auf ihre individuellen Bedürfnisse und Wünsche angepassten Behandlungsmethoden versorgt.

7.1 Reproduzierbarkeit der Messwerte

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit der Messwerte mittels der standardisierten Myosonographie dargestellt. Hierfür wurden die Durchmesser der Muskeln untersucht, welche vor der jeweiligen Untersuchung keine BoNT-Injektion erhielten. Es wurde anschließend ein Vergleich mit den Durchmessern zu einem späteren Messzeitpunkt

vorgenommen. Es wurden nur die Patienten und Untersuchungen ausgewählt, bei denen zwischen zwei Aufnahmen ein maximaler zeitlicher Abstand von drei Monaten (definiert als 91 Tage) lag. Einige Patienten wurden im Rahmen dieser Fragestellung mehrmals untersucht, wenn sie mehrmals eine Folgeuntersuchung mit einem Zeitabstand von maximal drei Monaten hatten. Die Festlegung der 91 Tage ergibt sich aus der Berechnung der durchschnittlichen Länge eines Monats über das ganze Kalenderjahr gerechnet.

Vor der statistischen Analyse der Daten wurde zur Auswahl des zu verwendenden Tests eine Überprüfung der Daten auf das Vorliegen einer Normalverteilung vorgenommen. Es wurde der Shapiro-Wilk-Test gewählt, da dieser für die Untersuchung einer eher geringen Anzahl metrischer Variablen am aussagekräftigsten ist.

Tabelle 3: Darstellung der Normalverteilung der Mittelwerte der ersten Messung der Patienten mit BSCP mittels Shapiro-Wilk

	Statistik	df	Signifikanz
BSCP 1. Messung	.917	12	.263

Nach Analyse der Daten mittels Shapiro-Wilk Test zeigt sich, dass eine Normalverteilung der Daten (erste Messungen der betroffenen Beine der Patienten mit BSCP) vorliegt.

Tabelle 4: Darstellung der Normalverteilung der Daten der ersten Messung der Patienten mit USCP bezogen auf die betroffenen und nicht betroffenen Beine mittels Shapiro Wilk

	Statistik	df	Signifikanz
USCP betroffen	.919	15	.184
USCP nicht betroffen	.967	15	.807

Auch die Daten der ersten Messungen der betroffenen und nicht betroffenen Beine der Patienten mit USCP zeigen nach Analyse mittels Shapiro-Wilk Test jeweils eine Normalverteilung der Daten (p-Wert>0,05, daher wird die Nullhypothese, dass eine Normalverteilung vorliegt, nicht abgelehnt).

7.1.1 Betroffene Beine ohne Injektion von Botulinumneurotoxin

7.1.1.1 Verlauf der Messungen zu Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2

Es wurden im Folgenden Patienten eingeschlossen, welche in einem maximalen Abstand von drei Monaten (91 Tagen) eine Folgeuntersuchung erhielten. Dementsprechend erscheinen teilweise die gleichen Patienten mehrmals in der

Tabelle, wenn der Maximalabstand von 91 Tagen zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten im Verlauf mehrmals vorlag.

Es wurden die betroffenen Beine untersucht. Dementsprechend wurden sowohl die betroffenen Beine von Patienten mit unilateraler als auch die Beine von Patienten mit bilateraler Cerebralparese untersucht.

Pro Zeile ergibt sich somit teilweise n (Beine)=1 sowie teilweise n (Beine)=2 (bei bilateraler CP). Insgesamt wurden somit die Mittelwerte von 22 Beinen von Patienten untersucht.

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichung der Muskeldurchmesser (gcm und gcl) der betroffenen Beine (n) zu zwei Messzeitpunkten (Messzeitpunkt 1=$\bar{x}_1$, Messzeitpunkt 2=$\bar{x}_2$) mit einem max. Abstand von drei Monaten (91 Tage) ohne zwischenzeitliche BoNT-Injektion

ID	n	$\bar{x}_1$ [cm]	$\bar{x}_2$ [cm]	Abstand [Tage]
1	2	0,79	0,7	46
1	2	0,72	0,73	59
2	2	0,8	0,57	42
16	2	0,85	0,7	3
16	2	0,67	0,65	58
20	2	0,92	1	17
20	2	0,99	0,89	41
20	2	0,89	0,81	91
21	1	1,21	1,15	53
22	1	1,43	1,56	62
22	1	1,48	1,56	50
23	1	1,31	1,31	78
25	1	1,25	1,11	61
25	1	1,11	1,02	84
Mittelwert		**1,03**	**0,98**	**53**
SD		0,27	0,32	24
Min./Max.		0,67/1,48	0,57/1,56	3/91
Summe	22			

Tabelle 6: t-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich von Messungen der betroffenen Beine zu zwei Zeitpunkten mit einem maximalen Abstand von drei Monaten (Messzeitpunkt 1=$\bar{x}_1$, Messzeitpunkt 2=$\bar{x}_2$)

	$\bar{x}_1 \pm$ SD [cm]	$\bar{x}_2 \pm$ SD [cm]	T(df)	Sig.
Paar $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	**1,03 ± 0,27**	**0,98 ± 0,32**	**1,762(13)**	**0,102**

Es zeigt sich nach Analyse der Daten der betroffenen Beine zu Messpunkt 1 und 2, dass die Messwerte sich nicht signifikant unterscheiden (siehe Tabelle 6, p-Wert 0,102). Somit ist von einer Reproduzierbarkeit der Messwerte unter Anwendung des Sonomaten auszugehen.

7.1.2 Nicht betroffene Beine

7.1.2.1 Verlauf der Messungen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

Tabelle 7: Mittelwerte, Standardabweichung (SD) der Muskeldurchmesser (gcm und gcl) der nicht betroffenen Beine (n=12) zu zwei Messpunkten (Messzeitpunkt 1=$\bar{x}_1$, Messzeitpunkt 2=$\bar{x}_2$) mit einem max. Abstand von drei Monaten (91 Tage)

ID	n	$\bar{x}_1$ [cm]	$\bar{x}_2$ [cm]	Abstand [Tage]
21	2	1,31	1,28	53
22	2	1,51	1,73	62
22	2	1,62	1,60	50
23	2	1,34	1,59	78
25	2	1,29	1,48	61
25	2	1,48	1,48	84
Mittelwert		**1,43**	**1,53**	**65**
SD		0,13	0,15	14
Min./Max.		1,29/1,62	1,28/1,73	50/84
Summe	12			

Tabelle 8: t-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der Messungen der nicht betroffenen Beine zu zwei Zeitpunkten mit einem maximalen Abstand von drei Monaten (Messzeitpunkt 1=$\bar{x}_1$, Messzeitpunkt 2=$\bar{x}_2$)

	$\bar{x}_1 \pm$ SD [cm]	$\bar{x}_2 \pm$ SD [cm]	T(df)	Sig.
Paar $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	1,43 ± 0,13	1,53 ± 0,15	-1,9(5)	0,117

Es zeigt sich auch nach Analyse der Daten der nicht betroffenen Beine zu Messpunkt 1 und 2, dass die Messwerte sich nicht signifikant unterscheiden (siehe Tabelle 8, p=0,117). Somit ist von einer Reproduzierbarkeit der Messwerte unter Anwendung des Sonomaten auszugehen.

7.2 Unterschiede zwischen Patienten verschiedener GMFCS Level bei der ersten Messung

7.2.1 Kollektivbeschreibung

7.2.1.1 USCP

Von den Patienten mit USCP war ein Patient der Gruppe GMFCS Level unbekannt zugehörig (6,7 %), 13 Patienten der Gruppe GMFCS Level I (86,7 %) und ein Patient der Gruppe GMFCS Level II (6,7 %). Keiner der Patienten mit USCP war GMFCS Level III, IV oder V zugehörig.

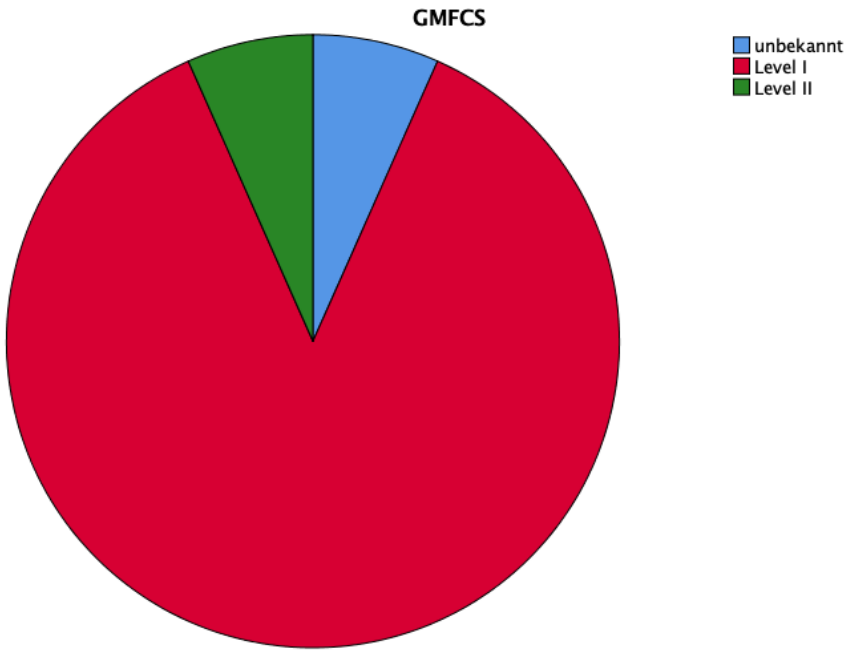

Abbildung 6: Häufigkeiten der GMFCS Level bei den Patienten mit USCP

7.2.1.2 BSCP

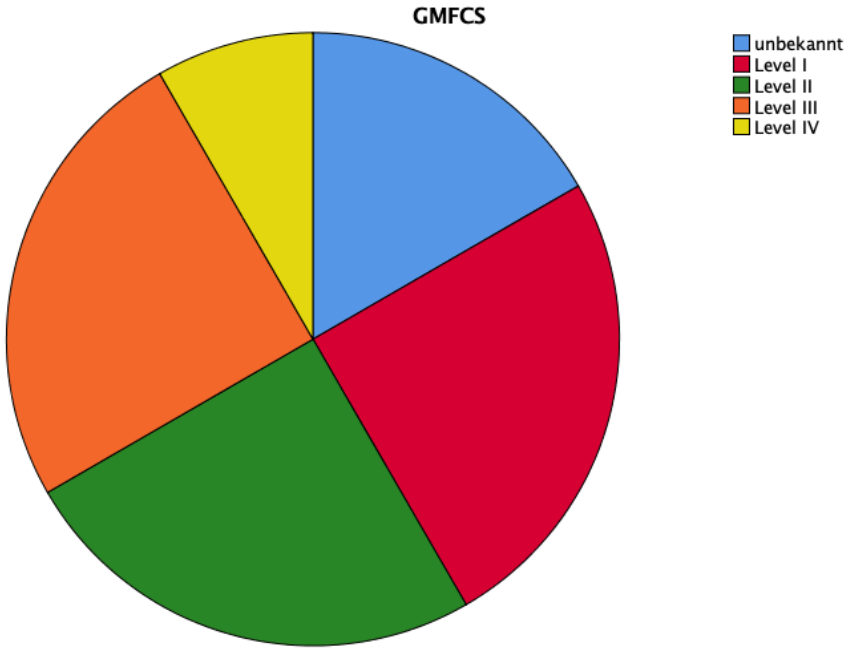

Abbildung 7: Häufigkeiten der GMFCS Level bei den Patienten mit BSCP

7.2.2 Signifikanztestung der Unterschiede in Abhängigkeit vom GMFCS Level

Zur Untersuchung, ob ein signifikanter Unterschied der Durchmesser der betroffenen Beine der Patienten mit USCP und BSCP in Abhängigkeit von den unterschiedlichen GMFCS Leveln besteht, wurde zunächst zur Auswahl des zu verwendenden statistischen Tests die Homogenität der Varianzen überprüft (Levene-Statistik basierend auf dem Mittelwert ($F(2,20)=8,709$, $p=0,002$) und Median ($F(2,20)=7,706$, $p=0,003$)). Da keine Varianzhomogenität der Daten vorlag, wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

Die Patienten mit unbekanntem GMFCS wurden in der Analyse ausgeschlossen sowie der einzelne Patient mit GMFCS IV.

Nachfolgend sind in Tabelle 9 die eingeschlossenen Untersuchungen dargestellt.

Tabelle 9: Mittelwerte der betroffenen Beine der Muskeldurchmesser (gcm und gcl) der Beine (n=42) zum ersten Messpunkt (Messzeitpunkt 1=$\bar{x}_1$) bei den Patienten mit USCP und BSCP mit unterschiedlichen GMFCS Leveln (1=I, 2=II, 3=III)

ID (n=23)	Alter [Jahre]	n (42)	GMFCS	$\bar{x}_1$ [cm]
03	6	2	3	0,67
04	7	1	1	1,04
05	13	1	1	0,86
06	10	2	3	0,69
07	15	1	1	1,17
08	6	1	1	0,92
09	19	1	1	1,56
10	10	1	1	1,02
11	4	1	1	0,93
12	6	2	1	1,04
13	10	1	1	1,16
14	8	1	1	0,85
15	12	1	1	1,23
16	5	2	3	0,85
17	3	2	2	0,57
18	12	2	2	1,23
19	12	2	1	1,18
20	6	2	1	0,88
21	11	1	1	1,23
23	12	1	2	1,45
25	9	1	1	1,18
26	10	1	1	0,82
27	6	2	2	0,65

Tabelle 10 bildet die Mittelwerte mit Standardabweichung und Medianen der Patienten mit GMFCS Level I bis III ab.

Tabelle 10: Nach GMFCS Level unterteilte Gruppen mit Mittelwerten, Standardabweichung und 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) sowie Medianen der Durchmesser der betroffenen Muskeln bei der ersten Messung (n=23 Patienten, insgesamt 42 Beine untersucht, s. Tabelle 9)

GMFCS	n (23)	Alter [Jahre]	$\bar{x}_1 \pm$ SD (95 %-KI) [cm]	Median [cm]
I	16	9,88	1,066 ± 0,19 (0,96-1,17)	1,04
II	4	8,25	0,97 ± 0,44 (0,28-1,67)	0,94
III	3	7	0,73 ± 0,10 (0,49-0,98)	0,69

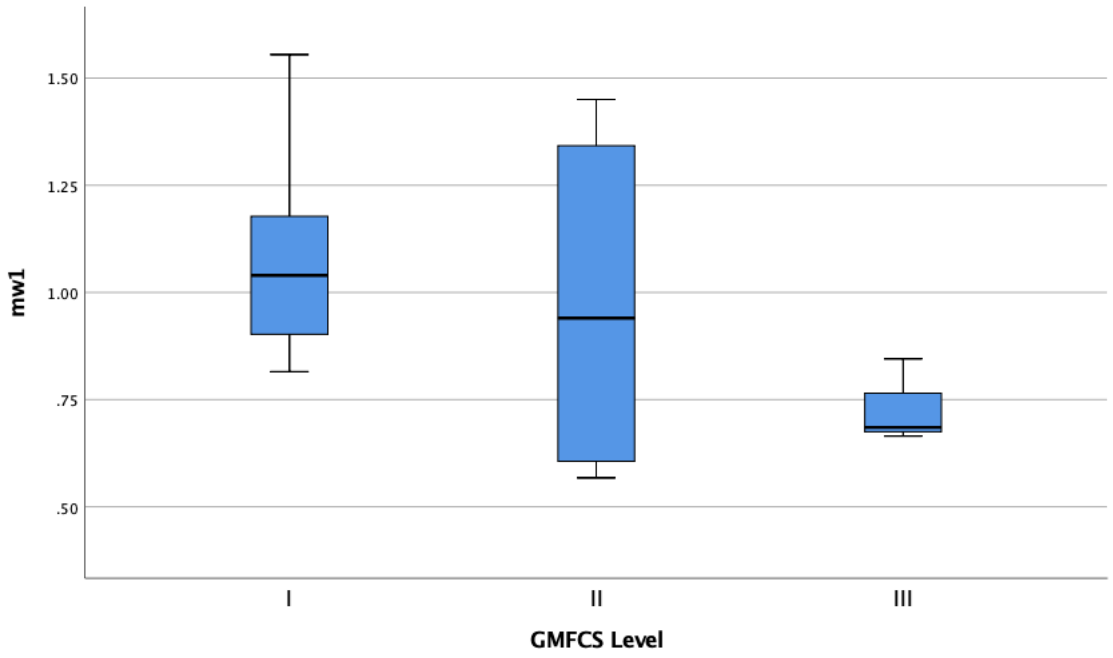

Abbildung 8: Boxplots der Muskeldurchmesser (mw1) in cm (y-Achse) der betroffenen Beine der Patienten mit USCP und BSCP der GMFCS Level I-III (x-Achse)

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte der Muskeldurchmesser der betroffenen Beine in Abhängigkeit vom GMFCS Level (I-III) gezeigt werden (H(2)=4,755, p=0,93).

Die Mittelwerte der Muskeldurchmesser der GMFCS Level I-III sind mit zunehmendem GMFCS abnehmend (siehe Tabelle 10 und Abbildung 8). Die Signifikanztestung zeigt jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied.

7.3 Unterschiede zwischen betroffener und nicht betroffener Seite

Nachfolgend sind die Mittelwerte der Muskeldurchmesser der betroffenen und nicht betroffenen Beine der Patienten mit USCP, welche zur Untersuchung der Fragestellung 7.3 eingeschlossen wurden, in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Mittelwerte der nicht betroffenen ($\bar{x}_{nichtbetr}$) und betroffenen ($\bar{x}_{betr}$) Seite der Patienten mit USCP bei der ersten Messung. Zudem Angabe des Geschlechts (m=männlich, w=weiblich), des GMFCS Levels (0=unbekannt, 1=I, 2=II) und des Alters in Jahren

ID	Geschlecht	GMFCS	Alter [Jahre]	$\bar{x}_{nichtbetr}$ [cm]	$\bar{x}_{betr}$ [cm]
04	m	1	7	1,11	1,04
05	m	1	13	1,19	0,86
07	m	1	15	1,29	1,17
08	w	1	6	1,13	0,92
09	m	1	19	1,91	1,56
10	m	1	10	1,16	1,02
11	m	1	4	0,93	0,93
13	m	1	10	1,29	1,16
14	m	1	8	1,33	0,85
15	w	1	12	1,50	1,23
21	m	1	11	1,48	1,23
22	w	0	21	1,49	1,56
23	w	2	12	1,64	1,45
25	m	1	9	1,38	1,18
26	m	1	10	1,03	0,82

MW ± SD	**1,32 ± 0,25**	**1,13 ± 0,25**
95 %-Konfidenzintervall	**1,18 - 1,46**	**0,99 - 1,27**

Zur Untersuchung des Unterschiedes zwischen der betroffenen und nicht betroffenen Seite wurden die Patienten mit USCP untersucht und jeweils der Mittelwert der betroffenen und nicht betroffenen Muskeldurchmesser bei der ersten Messung berechnet. Mittels t-Test für verbundene Stichproben wurde der Unterschied der Mittelwerte auf seine statistische Signifikanz geprüft.

Tabelle 12: Resultate des t-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der Mittelwerte der betroffenen und nicht betroffenen Beine der Patienten mit USCP

	n	**T(df)**	**Sig.**
$\bar{x}_{nichtbetr} - \bar{x}_{betr}$	15	5,33(14)	<0,01

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der betroffenen und nicht betroffenen Seite der Patienten mit USCP bei der ersten Messung (siehe Tabelle 12, $p<0,01$).

7.4 Veränderung nach Injektion von Botulinumneurotoxin

In Tabelle 13 sind die Patienten dargestellt welche eine BoNT-Injektion erhielten und unmittelbar vor und nach Injektion untersucht wurden sowie eine Nachuntersuchung nach maximal 62 Tagen erhielten.

Tabelle 13: Übersicht der Patienten welche vor und unmittelbar nach (Abstand 0 Tage) BoNT-Injektion untersucht wurden und im Verlauf nochmals nach 41-62 Tagen (Zeitabstand=t2) eine Untersuchung erhielten

ID	Geschl.	Diagn.	Alter [Jahre]	$\bar{x}_1$ [cm]	$\bar{x}_2$ [cm]	t2 [Tage]	$\bar{x}_3$ [cm]
01	0	1	6	0,71	0,79	46	0,70
02	0	1	7	0,84	0,79	42	0,79
20	1	1	6	0,88	0,93	41	0,85
21	0	0	11	1,23	1,14	53	1,15
22	1	0	21	1,56	1,43	62	1,59
25	0	0	9	1,18	1,25	61	1,13

Das Follow Up fand im Durchschnitt (Mittelwert) nach 51 Tagen statt (Median 50).

Es gab wenige Patienten welche innerhalb der 15 Monate zweimal BoNT-Injektionen erhielten. Leider war aus zeitlichen und organisatorischen Gründen bei diesen Patienten nicht am gleichen Tag eine Folgeuntersuchung möglich.

Tabelle 14: Resultate des t-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der Mittelwerte der betroffenen Beine vor ($\bar{x}_1$) unmittelbar nach ($\bar{x}_2$) und im Verlauf nach BoNT-Injektion ($\bar{x}_3$) in die Muskeln der betroffenen Beine

	n	T(df)	Sig.
$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	6	0,307(5)	0,771
$\bar{x}_2 - \bar{x}_3$	6	0,452(5)	0,670
$\bar{x}_1 - \bar{x}_3$	6	1,943(5)	0,110

Mittels t-Test für verbundene Stichproben wurden die Mittelwerte vor und unmittelbar nach BoNT-Injektion verglichen, zudem die Mittelwerte unmittelbar nach BoNT-Injektion und im Verlauf sowie vor BoNT-Injektion und im Verlauf.

Insgesamt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen keinen der Untersuchungen.

8 Diskussion

Insgesamt wurden in dem angegebenen Zeitraum von 15 Monaten 258 Patienten in der MIA behandelt. Von den behandelten Patienten konnten nur 27 in die Studie eingeschlossen werden. Der kleine Anteil der Patienten, welche an der Studie teilgenommen haben, hat sicher unterschiedliche Gründe. Zum einen mussten einige Patienten bereits aufgrund ihres jungen Alters von der Teilnahme ausgeschlossen werden bei mangelnder Compliance in jungem Alter. Zudem werden auch Patienten mit anderen Diagnosen als CP in der MIA behandelt, welche ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten. Ein kleinerer Anteil konnte aufgrund mangelnden Einverständnisses der Eltern zur Teilnahme an der Studie nicht eingeschlossenen werden. Die Untersuchung ist zeitaufwändig und da die Familien häufig ohnehin lange Anfahrtswege haben und der Zeitaufwand für die Behandlung in der Sprechstunde groß ist, haben einige Eltern nicht in die Teilnahme der Studie eingewilligt. Die Untersuchung hat mit Lagern und Vorbereitung meistens zusätzlich 20-30 Minuten in Anspruch genommen.

8.1 Reproduzierbarkeit der Messwerte im Verlauf

Es ließ sich kein signifikanter Unterschied der Messungen zu zwei Zeitpunkten mit einem maximalen Zeitabstand von drei Monaten nachweisen (Tabelle 6 und Tabelle 8). Dementsprechend kann man davon ausgehen, dass eine Standardisierung der Myosonographie unter Zuhilfenahme des Sonomaten möglich ist.

Beim reinen Betrachten der verschiedenen Messungen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten weichen die Messwerte jedoch häufig in unterschiedlichem Maß von den Vorwerten ab. Wenn man bei einzelnen Patienten den Verlauf der

Messungen beobachtet, zeigt sich kein klarer Trend einer jeweils folgenden Zu- oder Abnahme der Messungen. Eine Zunahme der Muskeldurchmesser über einen längeren Zeitraum wäre aufgrund des Wachstums der Kinder anzunehmen, konnte jedoch von uns, auch aufgrund mangelnder Daten von Kindern, welche keine BoNT-Injektion erhielten, nicht untersucht werden.

Im Rahmen unserer Studie war eine ausgeglichene Gruppenbildung zum Vergleich aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern nicht möglich. Ein Vergleich der Muskeldicke bezogen auf das Geschlecht, Alter und Gewicht war somit nicht möglich.

Für eine wissenschaftliche Auswertung war die Untersuchungsmethode in Kombination mit der Lagerungsschiene schwierig, da die Flexibilität bei Bewegung der Patienten oder Längenwachstum im Verlauf nicht gegeben ist. Ein zusätzlicher möglicher Störfaktor könnte eine unterschiedliche Mobilität der Untersuchungsschiene auf unterschiedlich harten Unterlagen (Untersuchungsliege versus Patientenbett) mit daraus folgender unterschiedlicher Lagerung des Patientenbeins sein. Hierdurch könnte durchaus bei einer erneuten Messung trotz gleicher Einstellung des Sonomaten ein anderer Ausschnitt des Muskels aufgenommen worden sein.

Eine alternative Methode zur Standardisierung der Myosonographie ist die Orientierung an anatomischen Landmarken. Eine Untersuchung mit der Lagerungsschiene könnte im Vergleich dazu erschwert sein, da die Lagerung der Kinder für das Auffinden des gleichen Messpunktes sehr wichtig und bei unruhigem Kind somit entsprechend störanfällig ist. Bei Untersuchung der Muskulatur anhand anatomischer Landmarken ist eine größere Flexibilität gegeben, was möglicherweise zu verlässlicheren Untersuchungsergebnissen führen könnte (58).

Eine Untersuchung von Kositsky et al. zeigte eine gute Reproduzierbarkeit der standardisierten Sonographie im Bereich der ischiokruralen Muskulatur anhand anatomischer Landmarken bei sechs männlichen Erwachsenen (49). Zudem konnten die Autoren eine gute Übereinstimmung zwischen Muskelsonographie und MRT-Aufnahmen darstellen. Bei kleineren Muskeln war die Abweichung der gemessenen Durchmesser in der genannten Studie deutlich größer. Die Ultraschalluntersuchungen wurden an zwei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt. Die längeren Zeitabstände in unserer Untersuchung führen wahrscheinlich zu einem zusätzlichen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der Untersuchungen. Außerdem ist die Untersuchung bei Kindern sicherlich häufig durch mangelnde Geduld erschwert. Die Muskeldurchmesser bei jüngeren Personen (Untersuchung von Kositsky et al. an erwachsenen Probanden) könnten also auch durch die geringeren Durchmesser und dementsprechend größere prozentuale Abweichung vom Vorwert schwieriger zu reproduzieren sein.

Das Abmessen des Muskeldurchmessers nach Aufnahme der Bilder könnte ebenfalls eine Schwierigkeit bezogen auf die Vergleichbarkeit der Untersuchungen darstellen, da durchaus eine Messvariabilität bezogen auf den gewählten Messpunkt entstehen kann. Dies wurde jedoch im Rahmen der vorliegenden Studie nicht weiter analysiert.

Eine interessante Untersuchung könnte ein Vergleich verschiedener Messungen durch unterschiedliche Personen darstellen. Es wäre gut vorstellbar, dass durch die Form des Muskels und somit Messen des Muskeldurchmessers an unterschiedlichen Stellen eine relevante Messvariabilität entstehen könnte.

Gegebenenfalls müsste man bei Folgeuntersuchungen über einen längeren Zeitraum, je nach Patientenalter bzw. Wachstumsgeschwindigkeit, auch eine

Anpassung der Einstellungen des Sonomaten vornehmen, um die Untersuchungslokalisation trotz Längenwachstum der Patienten wieder auffinden zu können.

Eine Anwendung des Sonomaten für Routine-Untersuchungen halten wir aufgrund unserer Ergebnisse aktuell nicht für sinnvoll. Im Studien-Setting könnte die Methode mit weiteren Anpassungen jedoch durchaus sinnvoll einsetzbar sein.

8.2 Unterschied zwischen den verschiedenen GMFCS Leveln

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,93) der ersten Messungen der Mittelwerte der Durchmesser der Muskeln zwischen den GMFCS Leveln im Sinne eines geringeren Durchmessers bei Kindern der höheren GMFCS Level.

Beim reinen Betrachten der Mittelwerte meint man einen Unterschied der Messwerte im Sinne von geringeren Durchmessern der Muskeln bei schwerer betroffenen Kindern (höheres GMFCS Level) sehen zu können (siehe Tabelle 10 und Abbildung 8). Leider wurden im Rahmen unserer Studie vor allem Patienten der Gruppe GMFCS Level I untersucht (n=13 vs vier Patienten mit GMFCS Level II und drei Patienten mit GMFCS Level III). Es ist besteht außerdem ein Altersunterschied zwischen den Gruppen der drei GMFCS Level (mittleres Alter GMFCS Level I 9,88 Jahre, GMFCS Level II 8,25 und GMFCS Level III 7 Jahre). Dementsprechend könnte auch allein aufgrund des Altersunterschieds der drei Gruppen bereits ein Unterschied der Muskeldurchmesser bestehen.

Eine geringere Aktivierung der Muskulatur bei den Patienten höherer GMFCS Level ist ein möglicher Grund für einen Unterschied der Muskeldicke (61).

Eine Untersuchung größerer und ausgeglichener Patientengruppen verschiedener GMFCS Level wäre dementsprechend interessant um zu untersuchen, ob sich ein signifikanter Unterschied der Muskeldurchmesser nachweisen lässt.

8.3 Unterschied zwischen betroffener und nicht betroffener Seite

Zur Untersuchung, ob zwischen der betroffenen und nicht betroffenen Seite mittels standardisierter Myosonographie ein Unterschied nachweisbar ist, wurden die Patienten mit USCP untersucht und die Muskeldurchmesser der betroffenen mit der nicht betroffenen Seite verglichen. Anhand unserer Daten ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p<0,01$) nachweisen (siehe Tabelle 12).

In einer aktuellen Studie von Schless wurde das sonographisch ermittelte Muskelvolumen des M. gastrocnemius zwischen drei Gruppen von Kindern verglichen: eine Gruppe mit spastischer CP mit mehrmaliger BoNT-Injektion, eine Gruppe mit spastischer CP ohne vorhergehende BoNT-Injektion und eine Gruppe nicht betroffener Kinder (54). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Muskelvolumina von Patienten mit spastischer CP und nicht betroffenen Patienten. Es wurde kein Vergleich zwischen betroffener und nicht betroffener Seite bei Kindern mit USCP angestellt, sondern nur jeweils das stärker betroffene Bein der Kinder untersucht. Trotzdem passen auch unsere Ergebnisse mit Nachweis eines signifikanten Unterschiedes zwischen betroffener und nicht betroffener Seite bei Kindern mit USCP zu den Ergebnissen von Schless et al., da sozusagen ein Unterschied zwischen nicht betroffener und betroffener Seite gezeigt wurde. Hierzu liegen auch andere Studien vor, welche

auch einen Unterschied zwischen den Muskeldurchmessern regulär entwickelter Kinder und von Kindern mit CP gezeigt haben (51, 56).

Dieses Ergebnis passt zu dem natürlichen Verlauf der spastischen CP mit verminderter Entwicklung der betroffenen Muskulatur (55, 62).

Im Rahmen unserer Studie ist lediglich ein Vergleich der Durchmesser der Muskulatur der betroffenen und nicht betroffenen Beine der Patienten mit USCP erfolgt. Dementsprechend wäre ein Vergleich mit regulär entwickelten Kindern interessant, um zum Beispiel auch die mögliche Auswirkung der unterschiedlichen Aktivierung der Muskulatur berücksichtigen zu können.

8.4 Unterschied vor und nach Injektion von Botulinumneurotoxin

Es zeigte sich in unserer Studie kein erkennbarer Verlauf des Muskeldurchmessers der Patienten nach BoNT-Injektion (siehe Tabelle 14). Die Annahme war, dass unmittelbar nach der Injektion eine Zunahme des Durchmessers entstehen müsste und im Verlauf dann die Atrophie (neurogen), im Sinne eines kleineren Durchmessers, darstellbar wäre.

In Tierstudien zeigte sich die größte Atrophie der Muskulatur nach der ersten Injektion von BoNT (63, 64). Alle Patienten, welche im Rahmen der vorliegenden Studie vor und nach BoNT-Injektion untersucht wurden, hatten bereits zuvor Injektionen erhalten. Das Maximum der Muskelatrophie könnte somit möglicherweise nicht im gleichen Ausmaß darstellbar sein wie bei Erstinjektion. Eine Möglichkeit zur genaueren Analyse der neurogenen Atrophie nach BoNT-Injektion wäre die Auswahl der untersuchten Patienten strenger, ohne vorhergehende Injektionen oder durchgeführte orthopädische Eingriffe, zu treffen. Gegebenenfalls ließe sich eine stärkere Auswirkung des Botulinumneurotoxins am nicht vorbehandelten Muskel nachweisen. Durch

Barber et al. konnte jedoch auch im Vergleich zwischen einer Gruppe von Kindern mit spastischer CP, welche eine einmalige BoNT-Injektion erhielten vs mehrmalige Injektionen an nicht mit BoNT vorbehandelten Muskeln, keine zunehmende Muskelatrophie durch mehrmalige BoNT-Injektionen gezeigt werden (65). Demgegenüber zeigte die Untersuchung von Schless et al. einen signifikanten Unterschied der Muskelvolumina des M. gastrocnemius zwischen Kindern mit spastischer CP ohne vorhergehende BoNT-Injektionen und Kindern mit spastischer CP und mindestens dreimaliger vorhergehender BoNT-Injektion (66).

Da die Erstinjektion im frühen Kleinkindalter durchgeführt werden sollte, ist die standardisierte sonographische Untersuchung bei diesem Alterskollektiv aufgrund mangelnder Mitarbeit im Wachzustand nicht möglich bzw. deutlich erschwert. Dementsprechend wurden in unsere Studie die jüngeren Kinder nicht eingeschlossen. Dadurch konnte nur ein Bruchteil der in dem beschriebenen Zeitraum in der MIA untersuchten Kinder in die Studie eingeschlossen werden.

Schlussfolgernd lässt sich festhalten, dass eine Untersuchung des Muskeldurchmessers zur Beurteilung des Therapieerfolges bzw. Andauern der Wirkung des BoNT anhand der von uns verwendeten standardisierten Myosonographie an dem von uns untersuchten Kollektiv nicht verlässlich ist.

Ein beschriebener möglicher Einflussfaktor auf die Muskeldicke kann auch die intramuskuläre Injektion von BoNT sein. Die Empfehlung zur Therapie mit BoNT ist, möglichst Kinder vor dem fünften bis sechsten Geburtstag zu behandeln (36). Da in unserer Studie der Mittelwert des Alters bei der ersten Untersuchung bei neun Jahren lag, waren viele der untersuchten Patienten bereits mit intramuskulärem BoNT vorbehandelt, was ebenfalls den Muskeldurchmesser beeinflusst haben könnte.

Ob die Echogenität der Muskulatur über die Zeit als Marker für Fibrose bzw. einen sekundären Umbau des Muskels angewendet werden kann ist noch nicht abschließend gesichert, aber erste Daten lassen dies nach mehreren BoNT-Injektionen vermuten (66).

Weitere Untersuchungen wären nach unseren Resultaten aktuell zur Therapiebeurteilung, trotz des größeren Aufwandes der Untersuchungsmethode, mittels MRT Darstellung zu empfehlen. Die Myosonographie könnte gegebenenfalls eine Alternative zur Verlaufsbeurteilung der Muskelstruktur und Echogenität darstellen (67), ist jedoch nach unseren Erkenntnissen im klinischen Alltag nicht ausreichend zuverlässig für die Verlaufsbeurteilung auf Einzelfallebene.

8.5 Ausblick

Es lässt sich vor und nach BoNT-Injektion kein eindeutiger Verlauf der Zu- oder Abnahme des Muskeldurchmessers aus den erhobenen Daten ableiten. Sowohl eine eindeutige Zunahme des Muskeldurchmessers unmittelbar nach Injektion durch das injizierte Volumen als auch eine neurogene Muskelatrophie waren nicht reproduzierbar nachweisbar.

Unter Zuhilfenahme der Schiene ist die beschriebene Untersuchung zumindest bezogen auf die Reproduzierbarkeit der Messewerte standardisierbar. Trotzdem zeigten sich im Rahmen unserer Untersuchungen Schwachpunkte. Wir halten daher im Rahmen möglicher weiterer Studien, trotz des Mehraufwandes, Untersuchungen mittels MRT für sinnvoller.

Ein weiterer Faktor bezogen auf die kleine Fallzahl im Rahmen der vorliegenden Studie ist auch eine große Varianz bezogen auf das Alter der Patienten und damit einhergehend auch auf die Häufigkeit der vorhergehenden Injektionen von BoNT.

Zudem sind die jeweiligen Untergruppen bezogen auf Diagnose, GMFCS Level und Alter nicht ausreichend groß für eine repräsentative Untersuchung der Unterschiede.

Ein großer Vorteil der dargestellten Untersuchungsmethode bleibt die unkomplizierte Anwendung bei problemlos verfügbarer und mobiler Untersuchungsmethode.

Möglicherweise könnte die beschriebene Untersuchungsmethode als Verlaufsparameter im Rahmen der Verlaufskonsultationen zur Beurteilung der Muskelstruktur angewendet werden. Es wäre eine Untersuchung der Muskelechogenität in Kombination mit Auswertung der klinischen Wirkung von Botulinumneurotoxin möglich, um gegebenenfalls eine schwächere Wirkung an stark fibrosierter Muskulatur zu vermeiden und alternativ orthopädische Operationen bzw. konservative Therapieformen zu erwägen.

9 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war eine Standardisierung der Myosonographie anhand des Beispiels des Musculus gastrocnemius bei Kindern mit spastischer Cerebralparese. Die Erkrankung bedingt eine Veränderung der Muskulatur im Sinne von hyper- oder hypotoner Muskulatur sowie teilweise auch, vor allem im Laufe der Zeit, strukturellen Veränderungen. Es gibt verschiedene symptomatische Therapieansätze. Eine Behandlungsmöglichkeit stellt die Injektion von Botulinumneurotoxin in die spastische Muskulatur dar zur Verbesserung der Gelenkfunktion, Stärken der Antagonisten oder Erleichtern von Pflegemaßnahmen.

Die Untersuchung an den eingeschlossenen Kindern wurde unter Zuhilfenahme des Sonomaten durchgeführt: eine Lagerungsschiene mit Halterungsvorrichtung für den Ultraschallkopf zur Standardisierung der Untersuchung und Replizierbarkeit.

Die Reproduzierbarkeit der Messungen wurde mittels Vergleiches mehrerer Messungen im Verlauf untersucht. Betroffene und nicht betroffene Beine von Patienten mit spastischer Cerebralparese wurden untersucht und verglichen. Ebenfalls stellten wir Vergleiche zwischen den verschieden schwer betroffenen Patientengruppen an, sowie Untersuchungen vor und nach Injektion von BoNT.

Es ließ sich eine Reproduzierbarkeit im Sinne eines nicht signifikanten Unterschiedes der Messungen im Zeitverlauf darstellen. Es zeigte sich zwar ein geringer Unterschied zwischen den Durchmessern der verschiedenen GMFCS Level jedoch ohne statistische Signifikanz. Zwischen den Mittelwerten der Muskeldurchmesser der betroffenen und nicht betroffenen Beine der Patienten mit USCP ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen.

Vor und nach BoNT-Injektion konnte kein deutlicher Unterschied bzw. zeitlicher Zusammenhang mit neurogener Muskelatrophie anhand des Durchmessers festgestellt werden.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Standardisierung mittels Lagerungsschiene und Sonographie möglich ist, jedoch einige Schwächen aufweist und dementsprechend die Magnetresonanztomographie aktuell trotz größerem Aufwand weiterhin der Standard in der bildgebenden Darstellung der Wadenmuskulatur bleibt.

10 Literaturverzeichnis

1. 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;33(4):221-3.

2. Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, Chambers HG, Mubarak SJ. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. Gait & posture. 1999;10(1):1-9.

3. 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.

4. O'Dell MW, Villanueva M, Creelman C, Telhan G, Nestor J, Hentel KD, et al. Detection of Botulinum Toxin Muscle Effect in Humans Using Magnetic Resonance Imaging: A Qualitative Case Series. PM R. 2017;9(12):1225-35.

5. Schroeder AS, Ertl-Wagner B, Britsch S, Schroder 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. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2009;24(10):1494-503.

6. Kuban KC, Leviton A. Cerebral palsy. The New England journal of medicine. 1994;330(3):188-95.

7. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. Developmental medicine and child neurology. 2005;47(8):571-6.

8. Camargo CH, Teive HA, Zonta M, Silva GC, Oliveira MR, Roriz MM, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of lower-limb spasticity in children with cerebral palsy. Arquivos de neuro-psiquiatria. 2009;67(1):62-8.

9. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. Developmental medicine and child neurology Supplement. 2007;109:8-14.

10. Richards CL, Malouin F. Cerebral palsy: definition, assessment and rehabilitation. Handbook of clinical neurology. 2013;111:183-95.

11. Krageloh-Mann I, Cans C. Cerebral palsy update. Brain & development. 2009;31(7):537-44.

12. Mall V, Heinen F, Siebel A, Bertram C, Hafkemeyer U, Wissel J, et al. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Developmental medicine and child neurology. 2006;48(1):10-3.

13. Surveillance of Cerebral Palsy in E. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). Developmental medicine and child neurology. 2000;42(12):816-24.

14. Narayanan UG. Management of children with ambulatory cerebral palsy: an evidence-based review. Journal of pediatric orthopedics. 2012;32 Suppl 2:S172-81.

15. Badawi N, Watson L, Petterson B, Blair E, Slee J, Haan E, et al. What constitutes cerebral palsy? Developmental medicine and child neurology. 1998;40(8):520-7.

16. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. Acta Paediatr. 2001;90(3):271-7.

17. Stanley FJ, Blair E. Why have we failed to reduce the frequency of cerebral palsy? The Medical journal of Australia. 1991;154(9):623-6.

18. Surman G, Hemming K, Platt MJ, Parkes J, Green A, Hutton J, et al. Children with cerebral palsy: severity and trends over time. Paediatr Perinat Epidemiol. 2009;23(6):513-21.

19. Sellier E, Platt MJ, Andersen GL, Krageloh-Mann I, De La Cruz J, Cans C, et al. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. Developmental medicine and child neurology. 2016;58(1):85-92.

20. Reid SM, Meehan E, McIntyre S, Goldsmith S, Badawi N, Reddihough DS, et al. Temporal trends in cerebral palsy by impairment severity and birth gestation. Developmental medicine and child neurology. 2016;58 Suppl 2:25-35.

21. van Haastert IC, Groenendaal F, Uiterwaal CS, Termote JU, van der Heide-Jalving M, Eijsermans MJ, et al. Decreasing incidence and severity of cerebral palsy in prematurely born children. The Journal of pediatrics. 2011;159(1):86-91 e1.

22. McIntyre S. The continually changing epidemiology of cerebral palsy. Acta Paediatr. 2018;107(3):374-5.

23. Perra O, Rankin J, Platt MJ, Sellier E, Arnaud C, De La Cruz J, et al. Decreasing cerebral palsy prevalence in multiple births in the modern era: a population cohort study of European data. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2021;106(2):125-30.

24. 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;369(9555):43-50.

25. Lawson RD, Badawi N. Etiology of cerebral palsy. Hand clinics. 2003;19(4):547-56.

26. Stotz S. Therapie der infantilen Cerebralparese: das "Münchner Tageskonzept". München: Pflaum; 2000. 365 p. p.

27. Liu JM, Li S, Lin Q, Li Z. Prevalence of cerebral palsy in China. International journal of epidemiology. 1999;28(5):949-54.

28. Heinen F. Das Kind und die Spastik : Erkenntnisse der evidence-based medicine zur Cerebralparese. 1. Aufl. ed. Bern [u.a.]: Huber; 2001. 162 S. p.

29. Reddihough DS, Collins KJ. The epidemiology and causes of cerebral palsy. The Australian journal of physiotherapy. 2003;49(1):7-12.

30. Christine C, Dolk H, Platt MJ, Colver A, Prasauskiene A, Krageloh-Mann I. Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy. Developmental medicine and child neurology Supplement. 2007;109:35-8.

31. Edebol-Tysk K. Epidemiology of spastic tetraplegic cerebral palsy in Sweden. I. Impairments and disabilities. Neuropediatrics. 1989;20(1):41-5.

32. 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. Developmental medicine and child neurology. 1997;39(4):214-23.

33. Bailes AF, Gannotti M, Bellows DM, Shusterman M, Lyman J, Horn SD. Caregiver knowledge and preferences for gross motor function information in cerebral palsy. Developmental medicine and child neurology. 2018;60(12):1264-70.

34. Rosenbaum PL, Palisano RJ, Bartlett DJ, Galuppi BE, Russell DJ. Development of the Gross Motor Function Classification System for cerebral palsy. Developmental medicine and child neurology. 2008;50(4):249-53.

35. 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. European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society. 2010;14(1):45-66.

36. 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;11(1):67-79.

37. Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy. Lancet. 2004;363(9421):1619-31.

38. Heinen F, Schröder AS, Döderlein L, Voss W, Hustedt U, Mall V, et al. Grafikgestützter Konsensus für die Behandlung von Bewegungsstörungen bei Kindern mit bilateralen spastischen Zerebralparesen (BS-CP). Monatsschrift Kinderheilkunde. 2009;157(8):789-94.

39. Herskind A, Ritterband-Rosenbaum A, Willerslev-Olsen M, Lorentzen J, Hanson L, Lichtwark G, et al. Muscle growth is reduced in 15-month-old children with cerebral palsy. Developmental medicine and child neurology. 2016;58(5):485-91.

40. Gough M, Shortland AP. Could muscle deformity in children with spastic cerebral palsy be related to an impairment of muscle growth and altered adaptation? Developmental medicine and child neurology. 2012;54(6):495-9.

41. Kalsi G, Fry NR, Shortland AP. Gastrocnemius muscle-tendon interaction during walking in typically-developing adults and children, and in children with spastic cerebral palsy. Journal of biomechanics. 2016;49(14):3194-9.

42. Hagglund G, Wagner P. Spasticity of the gastrosoleus muscle is related to the development of reduced passive dorsiflexion of the ankle in children with cerebral palsy: a registry analysis of 2,796 examinations in 355 children. Acta Orthop. 2011;82(6):744-8.

43. Peetrons P. Ultrasound of muscles. European radiology. 2002;12(1):35-43

44. Gonzalez NL, Hobson-Webb LD. Neuromuscular ultrasound in clinical practice: A review. Clin Neurophysiol Pract. 2019;4:148-63.

45. Fry NR, Gough M, Shortland AP. Three-dimensional realisation of muscle morphology and architecture using ultrasound. Gait & posture. 2004;20(2):177-82.

46. Ahtiainen JP, Hoffren M, Hulmi JJ, Pietikainen M, Mero AA, Avela J, et al. Panoramic ultrasonography is a valid method to measure changes in skeletal muscle cross-sectional area. European journal of applied physiology. 2010;108(2):273-9.

47. Juul-Kristensen B, Bojsen-Moller F, Holst E, Ekdahl C. Comparison of muscle sizes and moment arms of two rotator cuff muscles measured by ultrasonography and magnetic resonance imaging. European journal of ultrasound : official journal of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. 2000;11(3):161-73.

48. Lin J, Fessell DP, Jacobson JA, Weadock WJ, Hayes CW. An illustrated tutorial of musculoskeletal sonography: part I, introduction and general principles. AJR American journal of roentgenology. 2000;175(3):637-45.

49. Kositsky A, Goncalves BAM, Stenroth L, Barrett RS, Diamond LE, Saxby DJ. Reliability and Validity of Ultrasonography for Measurement of Hamstring Muscle and Tendon Cross-Sectional Area. Ultrasound Med Biol. 2020;46(1):55-63.

50. Martin Lorenzo T, Rocon E, Martinez Caballero I, Lerma Lara S. Medial gastrocnemius structure and gait kinetics in spastic cerebral palsy and typically developing children: A cross-sectional study. Medicine (Baltimore). 2018;97(21):e10776.

51. Mohagheghi AA, Khan T, Meadows TH, Giannikas K, Baltzopoulos V, Maganaris CN. Differences in gastrocnemius muscle architecture between the paretic and non-paretic legs in children with hemiplegic cerebral palsy. Clin Biomech (Bristol, Avon). 2007;22(6):718-24.

52. Park KB, Joo SY, Park H, Rhee I, Shin JK, Abdel-Baki SW, et al. Architecture of the Triceps Surae Muscles Complex in Patients with Spastic Hemiplegia: Implication for the Limited Utility of the Silfverskiold Test. J Clin Med. 2019;8(12).

53. Schless SH, Hanssen B, Cenni F, Bar-On L, Aertbelien E, Molenaers G, et al. Estimating medial gastrocnemius muscle volume in children with spastic cerebral palsy: a cross-sectional investigation. Dev Med Child Neurol. 2018;60(1):81-7.

54. Schless SH, Cenni F, Bar-On L, Hanssen B, Kalkman B, O'brien T, et al. Medial gastrocnemius volume and echo-intensity after botulinum neurotoxin A

interventions in children with spastic cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2019;61(7):783-90.

55. Barber LA, Read F, Lovatt Stern J, Lichtwark G, Boyd RN. Medial gastrocnemius muscle volume in ambulant children with unilateral and bilateral cerebral palsy aged 2 to 9 years. Developmental medicine and child neurology. 2016;58(11):1146-52.

56. Chen Y, He L, Xu K, Li J, Guan B, Tang H. Comparison of calf muscle architecture between Asian children with spastic cerebral palsy and typically developing peers. PLoS One. 2018;13(1):e0190642.

57. Choe YR, Kim JS, Kim KH, Yi TI. Relationship Between Functional Level and Muscle Thickness in Young Children With Cerebral Palsy. Ann Rehabil Med. 2018;42(2):286-95.

58. Scheld M. Sonographische Messung des Durchmessers des M. gastrocnemius bei Kindern mit Cerebralparese vor und nach Botulinumneurotoxin Injektion. Neuropediatrics 36 (2005), P108: Ludwig-Maximilians-Universität München; 2008.

59. Pitcher CA, Elliott CM, Panizzolo FA, Valentine JP, Stannage K, Reid SL. Ultrasound characterization of medial gastrocnemius tissue composition in children with spastic cerebral palsy. Muscle & nerve. 2015;52(3):397-403.

60. Pillen S, van Alfen N. Skeletal muscle ultrasound. Neurological research. 2011;33(10):1016-24.

61. McNee AE, Gough M, Morrissey MC, Shortland AP. Increases in muscle volume after plantarflexor strength training in children with spastic cerebral palsy. Developmental medicine and child neurology. 2009;51(6):429-35.

62. Noble JJ, Fry NR, Lewis AP, Keevil SF, Gough M, Shortland AP. Lower limb muscle volumes in bilateral spastic cerebral palsy. Brain & development. 2014;36(4):294-300.

63. Williams SA, Reid S, Elliott C, Shipman P, Valentine J. Muscle volume alterations in spastic muscles immediately following botulinum toxin type-A treatment in children with cerebral palsy. Developmental medicine and child neurology. 2013;55(9):813-20.

64. Fortuna R, Vaz MA, Youssef AR, Longino D, Herzog W. Changes in contractile properties of muscles receiving repeat injections of botulinum toxin (Botox). Journal of biomechanics. 2011;44(1):39-44.

65. Barber L, Hastings-Ison T, Baker R, Kerr Graham H, Barrett R, Lichtwark G. The effects of botulinum toxin injection frequency on calf muscle growth in young children with spastic cerebral palsy: a 12-month prospective study. J Child Orthop. 2013;7(5):425-33.

66. Schless SH, Cenni F, Bar-On L, Hanssen B, Kalkman B, O'Brien T, et al. Medial gastrocnemius volume and echo-intensity after botulinum neurotoxin A interventions in children with spastic cerebral palsy. Developmental medicine and child neurology. 2019;61(7):783-90.

67. Morse CI, Smith J, Denny A, Tweedale J, Searle ND. Gastrocnemius medialis muscle architecture and physiological cross sectional area in adult males with Duchenne muscular dystrophy. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2015;15(2):154-60.

11 Anhang

		Name:		Geb.:	Pat.-ID:
Einstellung	1	links			
	2	gcmlq	gcllq	gcmll	gclll
	3	9	9	9	9
	4				
	5	10	10	10	10
	6				
	7	11	11	11	11
	8				
Einstellung	1	rechts			
	2	gcmrq	gclrq	gcmrl	gclrl
	3	9	9	9	9
	4				
	5	10	10	10	10
	6				
	7	11	11	11	11
	8				

Abbildung 9: Patientenbogen zur Dokumentation der Einstellungen am Sonomat. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8 als Standardeinstellungen für die verstellbaren Anteile des Sonomaten bezogen auf die Länge des Beins des Patienten, die entstehende Flexion im Kniegelenk und Sprunggelenk. 9 und 10 für die mediale oder laterale Positionierung des Ultraschallkopfes (Winkel von -5 bis +35 Grad) und 11 bezogen auf die Position des Ultraschallkopfes in der proximaleren bzw. distaleren Ausrichtung (Messung längs versus quer).

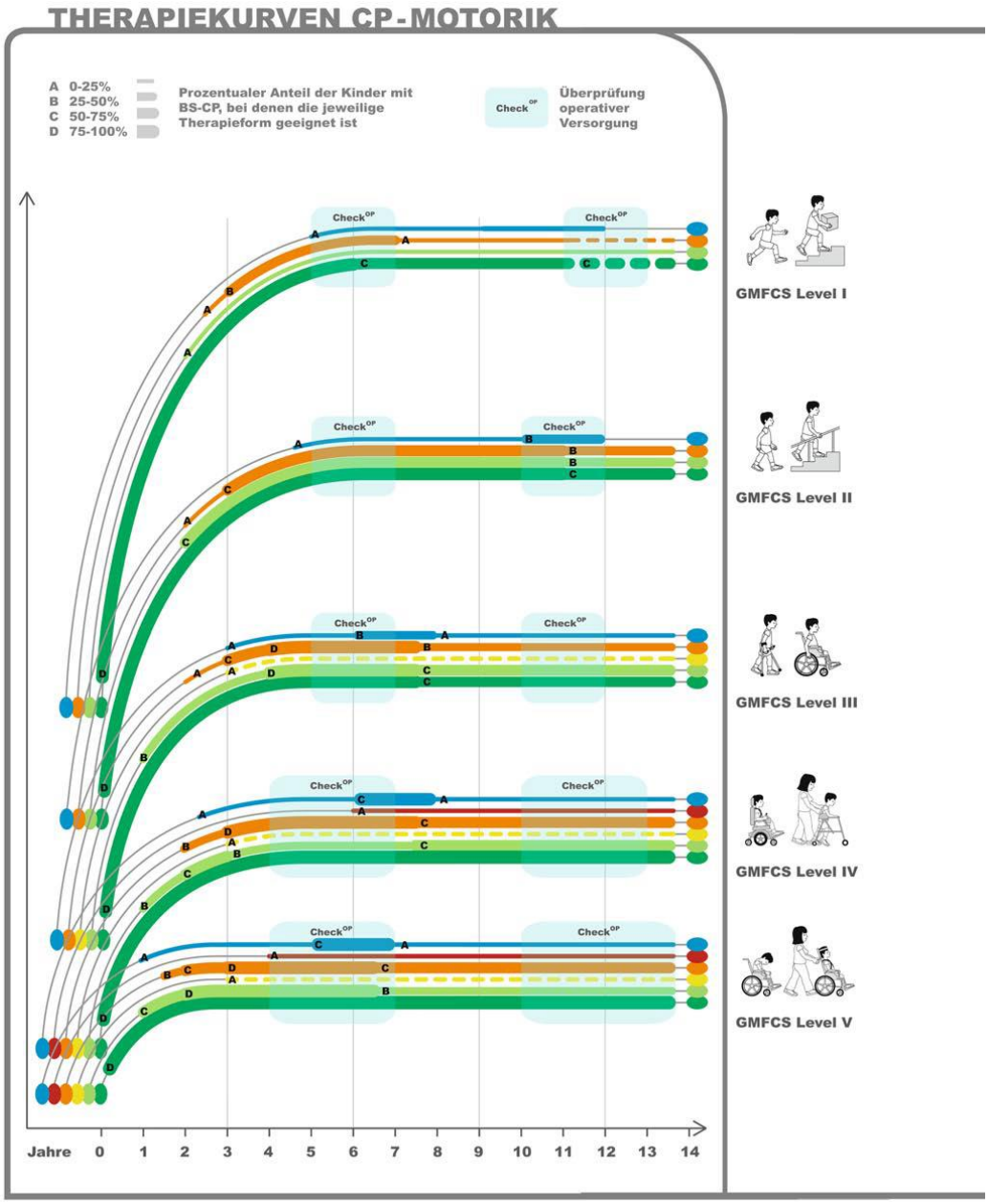

Abbildung 10: CP-Therapiekurven Teil 1 (35, 38)

INDIKATION, PRINZIP & LIMITATION

Orthopädie

- Therapieoption: für Spastizität jeden Schweregrades etabliert. Je höher das GMFCS-Level, desto früher dran denken.
- Ziel (individuell und konkret festlegen!): Korrektur spastisch bedingter struktureller Fehlstellungen über ein oder mehrere Gelenke (multilevel) zur Prävention sekundärer muskulärer und knöcherner Deformitäten. Im Falle irreversibler knöcherner Deformitäten: Rekonstruktion zur Funktionsverbesserung oder zur Pflegeerleichterung und Linderung von Folgeschäden.
- Prinzip: Der Schwerpunkt-Kinderorthopäde ist Partner jeder CP-Behandlung.
- Beispiele: GMFCS I: Struktureller Spitzfuß, Kniebeugekontraktur, Plattfuß; GMFCS II: Struktureller Spitzfuß, Klumpfuß, z.T. in Kombination, Kniebeugekontraktur mit eingeschränkter Aufrichtung; GMFCS III: s.o. PLUS Hüftbeugekontrakturen, Hüft(sub-)luxationen, Patellaprobleme; GMFCS IV-V: s.o. PLUS Skoliosen, Strukturelle Armdeformitäten.
- Limit/Kontroversen: Ko-Morbidität der CP, Rezidiv-OP, unzureichende Daten zur Evidenz, Überkorrektur.

Intrathekales Baclofen

- Therapieoption: ab GMFCS IV (selten III).
- Ziel (individuell und konkret festlegen!): Verminderung der generalisierten Spastizität verbunden mit Zugewinn an Lebensqualität: Verbesserung der Sitzfähigkeit, Zunahme der Beweglichkeit, Orthesentoleranz, Pflegeerleichterung, Schmerzlinderung, Verbesserung des Schlafes, Verminderung sedierender Medikation, Gewichtszunahme.
- Prinzip: Agonist des hemmenden Neurotransmitters GABA-B: Modulation im Rückenmark, antidystoner Effekt durch Modulation im ZNS. Eine intrathekale Gabe mit programmierbarer Medikamentenpumpe über einen Spinalkatheter ermöglicht eine Therapie mit 100-1000fach geringeren (wirksameren) Dosen als bei oraler Gabe.
- Limit/Kontroversen: keine Beeinflussung der strukturellen Veränderungen, induzierte Schwäche, technische Komplikationen, Infektion, positiver oder negativer Einfluss auf Skoliose möglich.

Botulinumtoxin

- Therapieoption: für Spastizität jeden Schweregrades etabliert.
- Ziel (individuell und konkret festlegen!): Korrektur dynamischer spastischer Fehlstellungen (mit aktivem Muskel!) über ein oder mehrere Gelenke (multi-level).
- Prinzip: Lokale, komplett reversible Hemmung der Freisetzung von Acetylcholin als Botenstoff der motorischen Endplatten und Muskelspindeln und somit Senkung des Tonus des injizierten Muskels (dosisabhängig), Wirkung im Muskel UND seinen Regelkreisen, Reduktion der Muskelkraft ca. 20%, Wirkungsdauer ca. 3-6 Monate (und länger). Bei guter Wirksamkeit (2/3 der Patienten) erfolgt eine erneute Behandlung 1-3x/Jahr.
- Beispiele: GMFCS I-II (-III): Funktionelle Indikation: Verminderung der muskulären Hypertonie und damit Vermeidung der Dysbalance zwischen Beugern und Streckern bei (noch) passiv korrigierbaren bzw. reponierbaren Deformitäten der Beine oder Arme. Strukturelle Indikation: Verzögerung der Entwicklung von Kontrakturen, Verbesserung Orthesentoleranz. GMFCS (III-) IV-V: Funktionelle Indikation: selten, evtl. verbesserte Bedienung von Hilfsmitteln. Strukturelle Indikation: Schmerzreduktion, Pflegeerleichterung, Verbesserung der Orthesentoleranz, Prävention in Kombination mit „postural management". Reduktion des Speichelflusses.
- Limit/Kontroversen: Schwäche, fokales Prinzip für nicht fokale Erkrankung, mögliche Fernwirkung und systemische Wirkung, keine Wirkung im strukturell verkürzten Muskel. Aktuelle Diskussion und Zulassungsstatus siehe unter [1]

Orale Medikamente

- Therapieoption (GMFCS IV-V, selten III): seltene, zeitlich begrenzte Therapieoption, z.B. Baclofen oral, Benzodiazepine, u.a.
- Ziel (individuell und konkret festlegen!): generalisierte Tonusreduktion z.B. zur Schmerzlinderung, Lagerungs- und Pflegeerleichterung, Überbrückungsbehandlung z.B. perioperativ, bei Hospitalisierung.
- Prinzip: generalisierte Reduktion der Spastizität/z.B. GABAerge Wirkung
- Limit/Kontroversen: kognitive Nebenwirkungen/Sedierung, Toleranzentwicklung, Schwäche, Atemdepression.

Orthesen / Hilfsmittel / Mobilitätshilfen

- Therapieoption: enge, interdisziplinäre, kontinuierliche Kooperation mit Schwerpunkt-Kinderorthopäden und erfahrenem Orthopädietechniker und/oder Reha-Techniker.
- Ziel (individuell und konkret festlegen!): Funktion, Partizipation, Prävention und/oder Reduktion von Muskelverkürzung (Kontrakturbildung und knöcherne Deformitäten), Brückenfunktion zur Teilhabe, „postural management" für Stehen, Sitzen, Liegen (GMFCS IV-V, 24h).
- Prinzip: Extremitäten: Funktionserhalt und -verbesserung durch maximale Ausschöpfung der funktionellen Reserven, Rumpf: Aufrichtung durch Stabilisierung und Rumpfunterstützung, lotrechte Einstellung der Beingelenkkette.
- Beispiele: GMFCS I: Schuheinlagen, unterschenkellange Nachtlagerungsschienen, evtl. Beinlängenausgleich ab > 1 cm Differenz; GMFCS II: siehe I, PLUS evtl. dynamische Sprunggelenksorthesen; GMFCS III: Unterschenkel- (Carbon-) Orthesen, Nachtlagerungsschienen, oberschenkellang, Aktivrollstuhl mit individuellem Sitzelement, Gehhilfen (Posteriorwalker, o.a.); GMFCS IV: Leichtbausitzschalen zum Erhalt der Sitzfähigkeit, Schaumstofflagerung mit Becken-, Rumpfführung, Korsett bei Skoliosen; GMFCS V: siehe IV, PLUS Innenschuhe/orthopädische Schuhe, Kopfstabilisierung, Schalenlagerung. Obere Extremität in Abhängigkeit der Aktivität: Handschienen (Tag-, Nacht-), Handorthesen.
- Limit/Kontroversen: fehlende Daten zur Evidenz, Akzeptanz (?), keine einheitlichen Kriterien/keine Standards.

Funktionelle Therapien

- Therapieoption: entwicklungsbegleitend (fördernd), zielorientiert: kontinuierlich/Intervall/Blockdesign/Therapiepausen.
- Ziel (individuell und konkret festlegen!): Unterstützung der motorischen Entwicklung, Handling, Elternanleitung/-edukation, Motivation; Übung von Aktivität, Muskelkraft, Muskelausdauer; Dokumentation/Änderung.
- Prinzip: problembezogene Therapie/Therapieintensität in Abhängigkeit des Schweregrades der CP: aktive Funktion/passive Funktions-Imitation/Dehnung (Erhalt der Muskellänge); Lernprinzip Repetition; Muskelaktivierung unmittelbar nach Behandlung mit Botulinumtoxin, Umsetzen der Veränderung des muskulären Gleichgewichts (zwischen Agonisten und Antagonisten) alltagsbezogen mit Richtung funktioneller/pflegerischer Ziele/Partizipation.
- Limit/Kontroversen: keine Methodenspezifität, unzureichende Daten zu Evidenz/Intensität/Frequenz, therapeutische Konzepte nur partiell wissenschaftlich fundiert.

1 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM: www.bfarm.de); European Medicines Agency (EMEA: www.emea.europe.eu); Food and Drug Administration (FDA: www.fda.gov); Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic: www.swissmedic.ch).

Abbildung 11: CP-Therapiekurven Teil 2 (35, 38)

12 Danksagung

Ein großer Dank gilt zu aller erst selbstverständlich allen Patienten und Patientinnen sowie deren Eltern für die große Geduld und den Zeitaufwand, der zusätzlich zu den regulären Kontrollterminen geleistet wurde.

Ich möchte mich bei PD Dr. Sebastian Schröder für die Betreuung im Rahmen der Anfertigung meiner Dissertation bedanken sowie bei Prof. Dr. Florian Heinen für das Überlassen dieses spannenden Themas.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, und meinen Freundinnen und Freunden für die unermüdliche Unterstützung und Motivation.

13 Eidesstattliche Versicherung

LMU LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Promotionsbüro Medizinische Fakultät

MMRS

Eidesstattliche Versicherung

Weiser, Annette

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

Standardisierung der Myosonographie anhand des Beispiels des Musculus gastrocnemius bei Kindern mit spastischer Cerebralparese

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

Zürich, 11.04.2022	Annette Weiser
Ort, Datum	Unterschrift