

Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Ch. P. Speer

**Retrospektive Blindstudie der Spitzfußbehandlung mit
Botulinumtoxin A bei zerebralparetischen Kindern mit Hilfe einer ein-
fachen videogestützten Ganganalyse**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Natalie Förster geb. Rossa

aus Würzburg

Würzburg, Februar 2003

Referent: Prof. Dr. med. H.-M. Straßburg

Korreferent: Prof. Dr. med. J. Eulert

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 02.07.2003

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung: Definition der Zerebralparese	1
2	Einleitung	3
2.1	MÖGLICHKEITEN DER THERAPIE DER SPASTISCHEN BEWEGUNGSSTÖRUNGEN	3
2.1.1	<i>Konservative Verfahren</i>	3
2.1.2	<i>Operative Verfahren</i>	4
2.2	BEHANDLUNG MIT BOTULINUMTOXIN	4
2.3	MÖGLICHKEITEN DER EVALUATION	7
2.3.1	<i>Goal attainment scaling (GAS)</i>	7
2.3.2	<i>Beobachtung des Ganges</i>	8
2.3.2.1	Ohne Hilfsmittel	8
2.3.2.2	Mit Videoaufzeichnung	9
2.3.3	<i>Range of motion (ROM)</i>	11
2.3.4	<i>Modifizierte Ashworth Skala</i>	12
2.3.5	<i>Gross Motor Function Measure (GMFM)</i>	13
2.3.6	<i>Computergestützte Ganganalyse</i>	13
2.4	ZIEL DER ARBEIT	15
3	Patienten und Methoden	16
3.1	PATIENTEN	16
3.2	METHODEN	17
3.2.1	<i>Aufnahmetechnik</i>	17
3.2.2	<i>Auswertung der Videosequenzen</i>	18
3.2.3	<i>Berechnung des Scores</i>	21
4	Ergebnisse	22
4.1	GLOBALER BEHANDLUNGSERFOLG	22
4.2	THERAPIEEFFEKTE BEI RESPONDERN FÜR EINZELNE PARAMETER	23
4.3	VERGLEICH DER THERAPIEERFOLGE BEI 1. UND 2. INJEKTION	25
4.4	VERGLEICH DER THERAPIEEFFEKTE ZWISCHEN HEMIPARESE UND DIPARESE	26
4.4.1	<i>Scoreergebnisse</i>	26
4.4.2	<i>Items</i>	27
4.5	VERGLEICH DER THERAPIEEFFEKTE BEI UNTERSCHIEDLICHEM ALTER ZU THERAPIEBEGINN	28
4.5.1	<i>Vergleich 0-4 Jahre und 4-6 Jahre</i>	28
4.5.2	<i>Vergleich 4-6 Jahre und >6Jahre</i>	29
4.5.3	<i>Zwei Beispiele eines Langzeitverlaufes</i>	29

5	Diskussion	31
5.1	WIRKSAMKEIT DER THERAPIE MIT BOTULINUMTOXIN A	31
5.1.1	<i>Ergebnisse placebokontrollierter Doppelblindstudien</i>	33
5.2	VERGLEICHE SPEZIFISCHER BEHANDLUNGSERGEBNISSE.....	35
5.2.1	<i>Einfluss der Therapie auf einzelne Items</i>	35
5.2.1.1	Einfluss der Therapie auf den Fuß-Bodenkontakt in der Standphase (Item 2+3).....	35
5.2.1.2	Einfluss der Therapie auf die Dorsalflexion in der Standphase (Item 7) und in der Schwungphase (Item 10)	35
5.2.1.3	Einfluss der Therapie auf die Fersenbewegung in der späten Standphase (Item 6).....	36
5.2.1.4	Einfluss der Therapie auf die Kniestellung (Item 4+5)	37
5.2.1.5	Einfluss der Therapie auf Variabilität der Ganggeschwindigkeit (Item 16).....	37
5.2.2	<i>Vergleich der Therapieerfolge bei erster und zweiter Injektion</i>	38
5.2.3	<i>Vergleich der Therapieeffekte zwischen Hemiparese und Diparese</i>	39
5.2.3.1	Unterschiede im Ergebnis des Gesamtscores	39
5.2.3.2	Unterschiede im Ergebnis bei den Items 2 und 6	41
5.2.4	<i>Vergleich der Therapieeffekte bei unterschiedlichem Alter zu Therapiebeginn</i>	41
5.2.5	<i>Langzeitverlauf</i>	42
5.3	BEGINN UND DAUER DER WIRKUNG VON BOTULINUMTOXIN A.....	43
5.4	AUFTRETEN VON NEBENWIRKUNGEN	45
5.5	AUSBLICK	48
6	Zusammenfassung.....	49
7	Literaturverzeichnis.....	51

1 Einführung: Definition der Zerebralparese

Eine allgemeingültige und allumfassende Definition des Begriffes Zerebralparese ist bis heute nicht vorhanden. Als ein Beispiel sei hier die allgemein anerkannte Definition des "Little Club" (benannt nach dem Erstbeschreiber der spastischen Diparese) angeführt.

„Zerebralparese ist eine bleibende aber nicht unveränderliche Störung von Haltung und Bewegung, die in den ersten Lebensjahren aufgrund einer nicht fortschreitenden Störung des sich entwickelnden Gehirnes auftritt.“ [29]

Aber nicht nur der Begriff der Zerebralparese selber, sondern auch die Klassifikation der Zerebralparese ist nicht allgemeingültig vorgenommen worden und über die Pathophysiologie dieser neurologischen Erkrankung gibt es derzeit keine einheitliche Meinung. Allen Definitionsversuchen ist jedoch gemeinsam, dass die Zerebralparese eine nicht fortschreitende neurologische Erkrankung ist und der Defekt im unreifen Gehirn entsteht. Nach Hagberg's Definition [16] ist das Gehirn bis zum Ende des 2. Lebensjahres unreif.

Eine Schädigung des unreifen Gehirns kann somit zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgen. Die Zerebralparese kann sowohl pränatal durch Fehlbildungen des Gehirns entstehen, als auch intranatal, z. B. durch eine intranatale Hypoxie. Aber auch eine postnatale Entstehung kann durch Hirntraumen, aber auch Meningoenzephalitiden verursacht werden. Voraussetzung für die Definition der Zerebralparese ist der Ausschluss einer metabolischen Erkrankungen.

Die Zerebralparese ist durch sensible und motorische Störungen gekennzeichnet, zu denen aber auch sensorische Störungen, wie z. B. des Sehens und Hörens, und kognitive Störungen hinzutreten können. Zum spastischen Typ der Zerebralparese gehören nach Michaelis et al. (1989) [33] folgende Symptome:

- gesteigerte monosynaptische Reflexe,
- spastischer Muskeltonus (z. B. Taschenmesserphänomen),
- gestörte Feinmotorik,
- Pyramidenbahnzeichen (z. B. Babinski Zeichen positiv),
- unterschiedlich ausgeprägte dyskinetische Bewegungsmuster,
- Persistieren angeborener Bewegungsmuster (z. B. ATNR),
- charakteristische pathologische Haltungs- und Bewegungsmuster.

Neben den spastischen können auch ataktische, dyskinetische und hypotone Bewegungsmuster auftreten. Zu den dyskinetischen Bewegungsstörungen zählen z. B. Hyperkinese, Ballismus, Chorea, Athetose, Dystonie, Tremor und Myoklonien.

Für die spastischen Syndrome ergibt sich eine von Michaelis et al. (1989) [33] modifizierte Einteilung nach der Hagberg Klassifikation:

- *Hemiparese*: eine Seite ist stärker betroffen als die andere,
- *beinbetonte Tetraparese (Diparese)*: untere Extremitäten sind deutlicher betroffen als obere Extremitäten,
- *tribetonte Tetraparese*: Beine und ein Arm besonders betroffen,
- *seitendominante Tetraparese*: eine Seite ist mehr betroffen als die andere,
- *gekreuzt-dominante Tetraparese*: z. B. rechtes Bein und linker Arm besonders betroffen,
- *4-Extremitäten-Tetraparese*: obere und untere Extremitäten sind gleichstark betroffen.

In der vorliegenden Arbeit werden vor allem die spastischen Bewegungsstörungen der unteren Extremitäten, insbesondere der sich hierbei häufig entwickelnde spastische Spitzfuß, behandelt.

2 Einleitung

2.1 Möglichkeiten der Therapie der spastischen Bewegungsstörungen

Ein grundlegendes Problem der spastischen Bewegungsstörung ist der erhöhte Muskeltonus, der alltägliche Funktionen wie Gehen, Stehen, Sitzen, einfache Handgriffe und die Pflege der betroffenen Person erheblich erschweren bis unmöglich machen kann. Da eine kausale Therapie des geschädigten 1. Motoneurons nur in Ausnahmen möglich ist (z. B. Operation eines Hirntumors, Shuntanlage bei Hydrozephalus), wird in der Regel mit Hilfe verschiedener konservativer und operativer Verfahren eine symptomatische Verbesserung der Störungen angestrebt.

2.1.1 Konservative Verfahren

Unter den konservativen Verfahren spielt die Physiotherapie (Krankengymnastik) eine wichtige Rolle. Sie wird häufig auch als unterstützende Therapiemaßnahmen angewandt. In der Physiotherapie gibt es verschiedenen Methoden (z. B. Bobath-Konzept, Vojta-Konzept) mit denen auch unterschiedliche Ziele verfolgt werden. Wie bei Straßburg [43] ausführlich beschrieben, stehen bei der Behandlung von Kindern vor allem folgende Ziele im Vordergrund:

- Beobachtung und psychosoziale Stützung,
- Verbesserung der selbstständigen Bewegungsmöglichkeiten,
- Anleitung der Eltern zu sinnvollem Umgang,
- passives „Durchbewegen“ der Gelenke,
- Vermeidung abnormer Bewegungsmuster,
- Stimulation erwünschter unwillkürlicher Bewegungsabläufe mit unterschiedlichen Techniken.

Ebenso wichtig wie die Physiotherapie sind Hilfsmittel für den Alltag [43], wie z. B. Orthesen, Rollatoren, Stehhilfen und alle anderen Arten von Gehhilfe.

Die Behandlung mittels intramuskulärer Injektion von Phenol oder Alkohol zur Reduktion der Spastik ist extrem schmerzhaft und kann außerdem zu Fibrosierungen der Muskulatur führen [17]. Diese Behandlungsmethode wurde inzwischen weitgehend durch die Behandlung mit Botulinumtoxin (siehe 2.2) abgelöst. Auch mittels oraler Medika-

mentation (z. B. Baclofen, Dantrolen) wird versucht, die Spastik zu reduzieren. Hierbei ist allerdings eine hohe Dosierung notwendig, die mit ausgeprägten Nebenwirkungen verbunden sein kann [17]. Bei älteren Kindern und Erwachsenen ist die intrathekale Injektion von Baclofen mittels Pumpsystemen bereits etabliert [32]. Bei jüngeren Kindern muss dagegen noch streng auf mögliche Komplikationen geachtet werden, wie Rhabdomyolyse oder unerklärliche Dysfunktionen verschiedener Organe [41].

2.1.2 Operative Verfahren

Die operativen Verfahren werden in der Regel bei eingetretenen Kontrakturen und Gelenkfehlstellungen bzw. knöchernen Formveränderungen angewendet. Eine Operation sollte jedoch nach Möglichkeit nicht in einer der Hauptwachstumsphasen (d. h. im Kleinkindesalter oder in der Pubertät) durchgeführt werden.

Als Beispiel sei die Achillessehnenverlängerung bei spastischem Spitzfuß genannt. Da Kontrakturen und knöchernen Formveränderungen erst im Verlauf einer spastischen Grunderkrankung auftreten, ist die Operation vor allem bei älteren Kindern ein probates und erfolgreiches Verfahren.

2.2 Behandlung mit Botulinumtoxin

Die Erkrankung, die durch das Botulinumtoxin ausgelöst wird, wurde erstmals 1817 von Dr. Justinus Christian Kerner beschrieben [28]. Wie im Buch von Naumann „BOTULINUMTOXIN- Wirkprinzipien und klinische Anwendung“ [36] ausführlich beschrieben, ist Botulinumtoxin A eines der sieben von dem Bakterium *Clostridium botulinum* produzierten hochpotenten Neurotoxine. Es bewirkt eine Blockade der Acetylcholinfreisetzung in den synaptischen Spalt der neuromuskulären Endplatte. Die Acetylcholinfreisetzung wird blockiert, indem die leichte Kette des Botulinumtoxin A das Protein SNAP-25 (synaptosomal-associated protein of 25kD) spaltet. SNAP-25 ist eines der Proteine aus dem Fusionskomplex. Durch die Inaktivierung dieses Proteins kann keine Vesikel-Membranverschmelzung stattfinden. Somit könnten durch Botulinumtoxin A auch andere Freisetzungsmechanismen, die über einen Calciumeinstrom reguliert sind, blockiert werden. Eine Beschränkung der Wirkung auf die neuromuskuläre Endplatte und damit auf Acetylcholin ist dadurch gegeben, dass spezifische Rezeptoren für die Internalisation von Botulinumtoxin A in die Zelle vorhanden sein müssen.

Aus der Blockade der neuromuskulären Endplatte folgt eine schaffe Parese der Skelettmuskulatur. Die Wirkung tritt im Durchschnitt nach 3-10 Tagen ein. Nach einer proteolytischen Inaktivierung des Botulinumtoxins können wieder neue SNAP-25 gebildet werden und damit wird eine erneute Innervation des Muskels durch Acetylcholin möglich. Die Wirkung des Botulinumtoxins ist auf diese Weise im Schnitt nach 3 bis 6 Monaten reversibel. Ob das beobachtete Aussprossen neuer und die Verbreiterung bestehender motorischer Endplatten an der Reversibilität der Wirkung beteiligt sind, wäre noch genauer abzuklären, ist aber nicht Bestandteil dieser Arbeit.

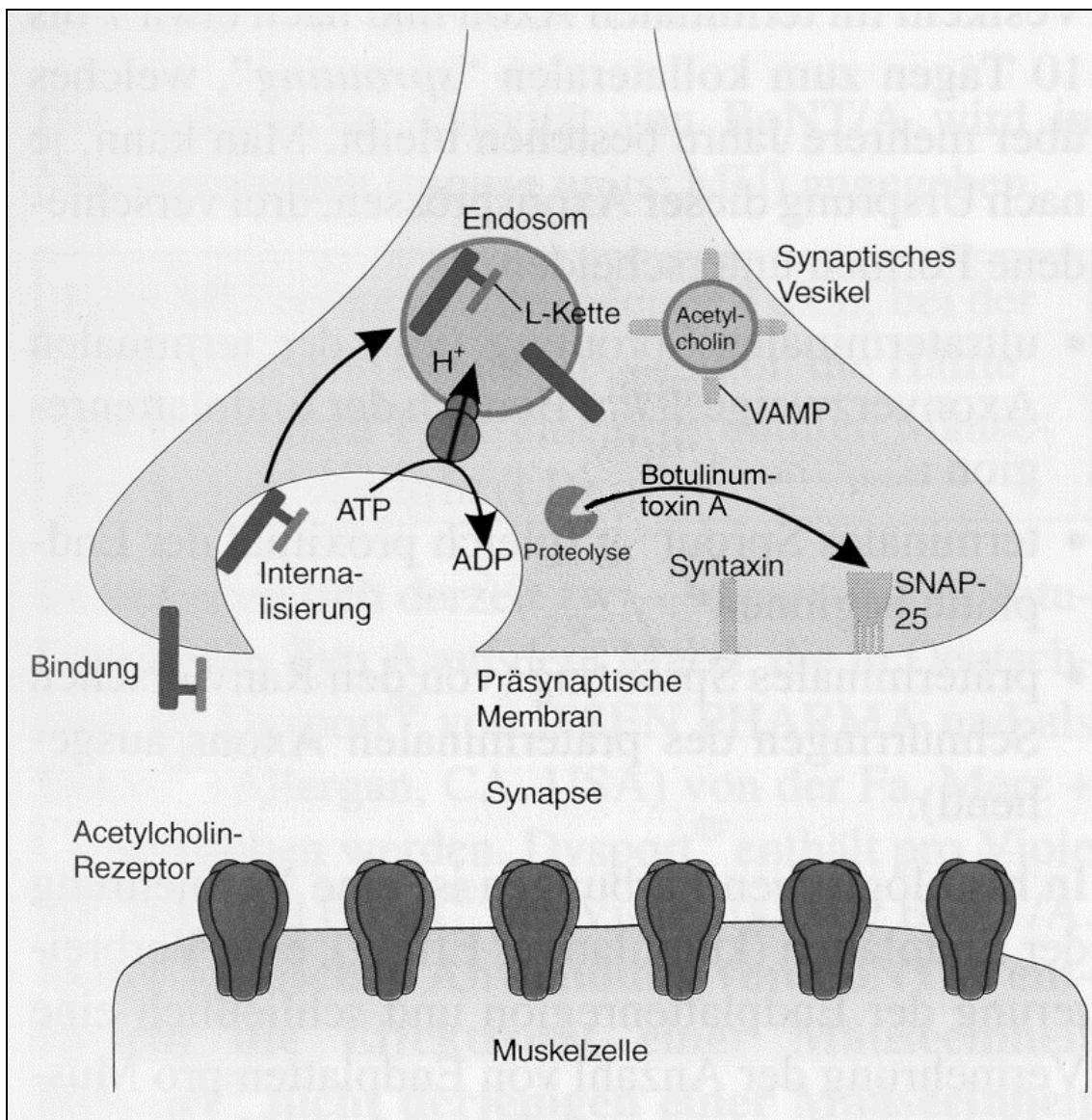


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Botulinumtoxin A [36]

Erstmals wurde Botulinumtoxin A als Therapeutikum zu Beginn der 80er Jahre in der pädiatrischen Ophthalmologie bei Strabismus angewandt [17]. Im Laufe der Jahre haben sich die Therapieoptionen wesentlich erweitert und umfassen nun folgende bei Naumann [36] aufgeführten Gebiete:

- dystone Bewegungsstörungen (z. B. Blepharospasmus, Meige-Syndrom und zervikale Dystonien),
- spastische Bewegungsstörungen im Erwachsenenalter (beispielsweise durch einen Schlaganfall bedingt),
- autonome Störungen (z. B. Blasenfunktionsstörungen, Achalasie und fokale Hyperhidrosen),
- verschiedene Tremorerkrankungen (z. B. essentieller Tremor),
- diverse Schmerzsyndrome (z. B. Spannungskopfschmerz, myofasziale Schmerzsyndrome, chronische Rückenschmerzen und Gesichtsschmerzen),
- kosmetische Behandlungen im Gesichtsbereich (z. B. Falten, Hyperhidrosis).

Spastische Bewegungsstörungen bei Kindern werden seit Beginn der 90er Jahre mit Botulinumtoxin A therapiert [17].

Bisher sind bei der therapeutischen i.m. Injektion von Botulinumtoxin A keine relevanten systemischen Nebenwirkungen beschrieben worden. Eine unerwünschte Wirkung im Zentralnervensystem ist zudem unwahrscheinlich, da Botulinumtoxin A die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann. Zudem ist ein Übertreten der, nach der Aufnahme durch die Synapse retrograd axonal transportierten Anteile von Botulinumtoxin A, vom 2. auf das 1. Motoneuron nach Heinen et al. [17] noch nicht beobachtet worden. Auch treten nach Behandlung keine Dysästhesien oder Sensibilitätsstörungen auf. Selten treten nach Heinen et al. [17] Schluckstörungen und Restharmengen auf. In diesem Zusammenhang ist auch die Entwicklung einer Obstipation denkbar.

Ein Behandlungserfolg (z. B. ein verbessertes Gangbild beim Spitzfuß), der nach dem zehnten Tag eintritt und länger als sechs Monate anhält, kann durch die Adaptation an die neue Situation erklärt werden.

Die Vorteile der Behandlung mit Botulinumtoxin gegenüber anderen Verfahren bestehen in der Reversibilität der Wirkung und der Wiederholbarkeit der Therapie mit Behandlungsergebnissen, die meist mit denen der Erstbehandlung vergleichbar sind. Selbst

mehrfache Anwendungen zeigen bis auf eine leichte Fasertypengruppierung und Prädominanz der Typ-1-Fasern keine persistierenden morphologischen Veränderungen.

Kontraindikationen der Therapie sind Erkrankungen der neuromuskulären Endplatte, ausgeprägte Myopathien oder Motoneuronenerkrankungen, sowie Schwangerschaft und Stillen, da Botulinumtoxin sowohl plazentagängig ist als auch über die Muttermilch vom Säugling aufgenommen werden kann.

Eines der Hauptziele der Therapie mit Botulinumtoxin A ist es, durch eine Abnahme der Muskelspastik kontrollierte Bewegungen zu ermöglichen. Dadurch werden bei den spastischen Bewegungsstörungen vor allem Fortschritte beim Gehen und Stehen erreicht. Beim spastischen Spitzfuß beispielsweise ist eine Gangverbesserung schon dadurch möglich, dass durch das Aufsetzen des ganzen Fußes die sensiblen Afferenzen verbessert werden. Des Weiteren kann durch die Behandlung mit Botulinumtoxin A die Akzeptanz von Orthesen und therapeutischen Gipsen erhöht werden. Bei immobilen Patienten ist mit Hilfe der Botulinumtoxin A-Therapie eine Erleichterung der Pflegesituation zu erreichen [18].

Ein Therapiebeginn im frühen Kindesalter scheint aus verschiedenen Gründen günstig zu sein. Im Kindesalter liegen meist noch keine fixierten Kontrakturen vor, die eine Therapie mit Botulinumtoxin A ungünstig beeinflussen würden. Auch besteht die Möglichkeit, die motorische Entwicklung insgesamt durch die Behandlung positiv zu beeinflussen. Zudem ist es zumindest theoretisch möglich, dass Knochentorsionen vorgebeugt werden und das Längenwachstum der Muskulatur, das durch die Spastik der Muskulatur behindert wäre, günstig beeinflusst wird und damit bleibende Kontrakturen verhindert werden.

2.3 Möglichkeiten der Evaluation

Grundsätzlich gibt es sehr unterschiedliche Möglichkeiten, den Verlauf spastischer Bewegungsstörungen bei Kindern mit Zerebralparese mit oder auch ohne Therapie zu dokumentieren. Jede Methode hat ihre Vor- und Nachteile. Im Folgenden werden einige wesentliche Evaluationsmethoden kurz skizziert.

2.3.1 Goal attainment scaling (GAS)

Eine sehr einfache und praktikable Art der Evaluation von Therapieerfolgen wird in der Studie von Palisano et al. [37] beschrieben. Beim goal attainment scaling (GAS) wird

vor Therapiebeginn gemeinsam von den Eltern, den behandelnden Physiotherapeuten und den behandelnden Ärzten ein realistisch erreichbares Therapieziel vereinbart. Dieses Therapieziel erhält den Wert 0. Nun kann in einem 5-Punkte-System der Behandlungserfolg evaluiert werden:

- 2 = Ausgangssituation des Kindes, d.h. keine Änderung,
- 1 = leichte Veränderung, liegt unter dem festgelegten Therapieziel,
- 0 = Erreichen des festgelegten Therapiezieles,
- 1 = Kind erreicht etwas mehr als das festgesetzte Therapieziel,
- 2 = Veränderung liegt deutlich über dem festgesetzten Therapieziel.

Mit dieser Methode können Missverständnisse zwischen den oben genannten Beteiligten vermieden und die Compliance gefördert werden. Zudem wird die Behandlung auf ihre Alltagsrelevanz geprüft und damit die Beantwortung der Frage, ob eine weitere Behandlung indiziert ist, erleichtert. In einer Studie von Palisano [38] hat sich diese Methode als valide erwiesen. Dennoch ist diese Art der Evaluation für statistische Auswertungen und Vergleiche von Therapieergebnissen nur mit Einschränkungen zu gebrauchen, da sie äußerst individuell ist und für jeden Patienten ein eigenes Therapieziel erarbeitet wird.

2.3.2 Beobachtung des Ganges

2.3.2.1 Ohne Hilfsmittel

In der Praxis werden Verlaufskontrollen bei Kindern mit Zerebralparese oft durch Beobachtung des Gangbildes durchgeführt. Hierbei wird die Bewegung vor allem qualitativ beschrieben, indem Stabilität, Gleichgewicht, Ganggeschwindigkeit, Kontrolle, Symmetrie und Bewegungen der oberen und unteren Extremitäten und des Rumpfes, Gewichtsübernahme, die Platzierung des Fußes und der Einfluss von Gehhilfen beurteilt werden. Allerdings existieren bei der Gangbeobachtung unterschiedliche Verfahren. Einerseits wird die reine Beobachtung des Ganges basierend auf der subjektiven Bewertung des jeweiligen Untersuchers verwendet, die in der Literatur oft als OGA (observational gait analysis) bezeichnet wird [27].

Andererseits gibt es standardisierte Verfahren mit unterschiedlichen Bewertungssystemen. Als Beispiel sei die Physician Rating Scale (PRS) nach Koman genannt, die folgendermaßen gegliedert ist:

- (A) Gangbild (Punkte: 0-2),
- (B) Fußposition beim Auftreten (Punkte: 0-3),
- (C) Kniewinkel in der Standphase (Punkte: 0-3),
- (D) Fußposition in der Standphase (Maximaler Fuß-Bodenkontakt) (Punkte: 0-2),
- (E) Grad des Kauerganges (Punkte: 0-3),
- (F) Ganggeschwindigkeit (Punkte: 0-1).

In einer Studie von deBruin et al. (1982) [6] haben sechs Orthopäden Kinder mit Zerebralparese nach folgenden Kriterien beurteilt: keine, geringe oder schwere Abweichungen. Eine Reliabilität konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden. Dennoch korrelieren die Ergebnisse besser mit den Ergebnissen eines Ganganalyselabors, als Fragebögen über die Alltagsaktivitäten oder statische körperliche Untersuchungen.

Laut Krebs et al. (1985) [27] konnte bisher nur in der Studie von Goodkin und Diller (1973) [14] Reliabilität mit Hilfe der OGA gezeigt werden. In dieser Studie wurden erwachsene Hemiplegiker durch erfahrene Physiotherapeuten in Bezug auf die hintere Rumpfbeugung, Überstreckung der Knie und Ausprägung der Kniebeugung beurteilt.

Es ist anzunehmen, dass durch ein umfassendes Punkte- und Bewertungsschema die Reliabilität der OGA erhöht werden könnte. Die begrenzte Auflösungsfähigkeit des menschlichen Auges bleibt aber ein limitierender Faktor, der dadurch nicht beseitigt werden kann.

2.3.2.2 Mit Videoaufzeichnung

Eine weitere Möglichkeit die OGA zu verbessern, ist die Videoaufzeichnung des Ganges. Der große Vorteil des Aufzeichnens ist, dass das Gangbild beliebig oft beobachtet werden kann, ohne dass beim Patienten ein Ermüdungseffekt auftritt. Zusätzlich ergibt sich die Möglichkeit, das Gangbild in Zeitlupe zu beobachten und im Standbild Winkel und Positionen mehrerer Gelenke in bestimmten Gangphasen zu ermitteln und zu beurteilen. Mit diesem Verfahren wird das Problem der geringen zeitlichen Auflösungsfähigkeit des menschlichen Auges teilweise kompensiert. Für die Auswertung wäre, wie

bei der OGA bereits beschrieben, ein umfassendes Punkte- und Bewertungsschema optimal.

Leider sind sowohl die Aufnahmetechnik, als auch die Auswertung derzeit noch unzureichend standardisiert, so dass die Reliabilität nicht gewährleistet ist. Für die Beurteilung des Rumpfes und der unteren Extremitäten hat sich die frontale Aufnahme (von vorne und von hinten) und die sagitale Aufnahme (mindestens zweimal pro Seite) und für die Beurteilung der Füße die frontale Nahaufnahme bewährt. Zudem ist es wichtig, dass sich die Patienten auf einer genügend langen Strecke bewegen können und dass sie bei den Aufnahmen ihr normales Gangbild zeigen. Das kann bei Kindern z. B. durch spielerische Ablenkung erreicht werden.

In einer Studie von Krebs et al. (1985) [27], die ohne Standbilder und ohne Zeitlupe mit drei erfahrenen und gut trainierten Beobachtern als Bewerter durchgeführt wurde, wurde die Standphase als die entscheidende Phase beim Gehen dargestellt. Außerdem wurde festgestellt, dass der Mensch die Bewegungsqualitäten nur in drei Kategorien (normal, gerade wahrnehmbar abnorm, abnorm) unterscheiden kann. Eine Reliabilität konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Eine nur geringe Reliabilität konnte mit Hilfe der Kappawerte in einer Studie von Eastlack et al. (1991) [11] unter den folgenden Bedingungen festgestellt werden:

- 1) Das Videoband wurde an vorgegebenen Stellen angehalten,
- 2) die Beurteilungskriterien waren vorher festgelegt, aber nicht ausführlich definiert,
- 3) das Scoreprotokoll wurde den Beurteilern erklärt.

In dieser Studie werden zwei Maßnahmen erwähnt, mit deren Hilfe man die Reliabilität erhöhen könnte. Zum einen sollte man die Beurteiler vor der eigentlichen Auswertung üben lassen, damit sie sich mit dem Beurteilungssystem vertraut machen. Zum anderen sollte die Schwungphase in die Beurteilung miteinbezogen werden.

Diese beiden Maßnahmen wurden in einer Studie von Will und Häußler et al. (2000) [47] berücksichtigt. In dieser Studie wurde ein Scoresystem entwickelt, bei dem die einzelnen Items und ihre Beurteilung genau definiert sind. Die Untersucher hatten vor der Beurteilung der Studienbänder die Möglichkeit, sich mit der Auswertung in einigen Übungssequenzen vertraut zu machen. Bei der Auswertung war es ihnen möglich das

Videoband an beliebigen Stellen zu verlangsamen oder anzuhalten. In dieser Studie ergab sich durch die Ermittlung der Kappawerte eine gute bis sehr gute Reliabilität in der Bewertung der Items.

Ein grundsätzliches Problem der Videoaufnahmen ist aber, dass ein dreidimensionales Geschehen in einem zweidimensionalen Raum dargestellt wird. Deshalb können unter Umständen insbesondere Winkel, aber auch Achsabweichungen, schwer beurteilt oder sogar fehlbestimmt werden. Um dies zu vermeiden, wurde bei den Aufnahmen darauf geachtet, immer parallel zur Ebene der Gelenkbewegungen zu filmen.

Die Beobachtung des Gangbildes, ob videounterstützt oder nicht, ist in ihrer Aussage aber dennoch limitiert, da nur Bewegungen und Gelenkwinkel beurteilt, aber keine Kräfte gemessen werden können.

2.3.3 Range of motion (ROM)

Mit Hilfe der Gelenkwinkelmessung wird der Grad der Beweglichkeit eines Gelenkes objektiv dargestellt. Beim spastischen Spitzfuß beispielsweise interessiert vor allem die Beweglichkeit des Sprunggelenkes, die sowohl aktiv, als auch passiv getestet werden kann.

Beim aktiven ROM für das Sprunggelenk wird das Knie z. B. über eine Tischkante 90° gebeugt. Der Patient beugt anschließend den Oberschenkel gegen den Widerstand der Untersucherhand. Dabei wird der Fuß normalerweise automatisch dorsalflektiert. Das Ausmaß der Dorsalflexion des Sprunggelenks lässt sich nun mit dem Goniometer messen.

Beim passiven ROM für das Sprunggelenk wird die passiv mögliche Dorsalflexion des Sprunggelenks in gehaltener Supinationsstellung einmal bei 90° gebeugtem Knie und einmal bei voll gestrecktem Knie gemessen.

Es werden vor und nach der Therapie die mit dem Goniometer bestimmten Winkel dokumentiert und verglichen. So wird mit der Gelenkwinkelmessung die lokale Wirksamkeit einer Therapie evaluiert, ohne wesentlich auf ihren funktionellen Nutzen einzugehen.

2.3.4 Modifizierte Ashworth Skala

Zur Ermittlung der Werte der modifizierten Ashworth Skala werden die betroffenen Gelenke passiv durchbewegt. Der Spastizitätsgrad der Muskulatur wird dabei folgendermaßen dokumentiert:

- 0 = keine Zunahme des Muskeltonus,
- 1 = leichte Zunahme des Muskeltonus, äußert sich in Muskelanspannung und Entspannung, oder durch minimalen Widerstand am Ende des Bewegungsausmaßes, wenn das betroffene Körperteil/die betroffenen Körperteile gebeugt oder gestreckt werden,
- 1+ = leichte Zunahme des Muskeltonus, äußert sich in Muskelanspannung, gefolgt von minimalem Widerstand während des verbleibenden (weniger als die Hälfte) Bewegungsausmaßes,
- 2 = ausgeprägtere Zunahme des Muskeltonus über den größten Teil des Bewegungsausmaßes, aber die betroffenen Teile lassen sich leicht bewegen,
- 3 = deutliche Zunahme des Muskeltonus, passive Bewegung ist schwierig,
- 4 = der betroffene Körperteil/ die betroffenen Körperteile sind starr gebeugt oder gestreckt [18].

Auf diese Weise kann der Spastizitätsgrad durch erfahrene Untersucher relativ gut bestimmt und der Einfluss der Therapie auf die Spastik beurteilt werden. Nach den Erfahrungen von Bohannon (1987) [4] kann mit der modifizierten Ashworth Skala der Spastizitätsgrad der Ellenbogenflexoren von 2 Untersuchern, die die Methode regelmäßig anwenden, reliabel bestimmt werden.

Allerdings kann die Funktion des entsprechenden Muskels/der entsprechenden Muskelgruppe und der Einfluss auf die Gesamtsituation des Patienten, z. B. das Gangbild, nicht beurteilt werden. Weitere Nachteile der Ashworth Skala bestehen darin, dass es dringend erforderlich ist, dass die Untersucher gut geübt sind, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Außerdem ist die Ashworth Skala für das Sprunggelenk weder reliabel [24] noch validiert [18]. Dasselbe gilt auch für Kinder. [24]

2.3.5 Gross Motor Function Measure (GMFM)

Der von Russel et al. (1993) [40] entwickelte Gross Motor Function Measure stellt eine umfassende Möglichkeit zur Beurteilung der grobmotorischen Fähigkeiten eines Kindes in einem standardisierten und validierten Verfahren dar. Es werden unabhängig voneinander 5 Kategorien mit Hilfe von insgesamt 88 Aufgaben beurteilt.

- (A) Liegen und Drehen,
- (B) Sitzen,
- (C) Krabbeln und Knien,
- (D) Stehen,
- (E) Gehen, Laufen und Hüpfen.

Die Aufgaben sind so gestellt, dass ein 5-jähriges Kind mit normalen grobmotorischen Fähigkeiten alle 88 Aufgaben ausführen kann.

Ein Nachteil des GMFM besteht darin, dass der Aufwand für eine Untersuchung sehr groß ist. Der zeitliche Aufwand bei einem kooperativen Kind beträgt zwischen 45-60 Minuten, bei manchen Kindern müssen ggf. mehrere Sitzungen für eine Gesamtauswertung durchgeführt werden.

Ein weiterer Nachteil des GMFM ist, dass der Test für kleinere Kinder und Kinder mit geistiger Behinderung nur bedingt geeignet ist. Einerseits fehlt ihnen meistens die Ausdauer für einen solch langen Test und andererseits kann ihnen die jeweilige Aufgabenstellung oft nur schwer vermittelt werden.

2.3.6 Computergestützte Ganganalyse

Die derzeit objektivste und umfassendste Analyse des Ganges ist in den computerunterstützten Ganganalyselabors möglich. Hier wird der Gang unter verschiedenen Gesichtspunkten und mit unterschiedlichen Meßmethoden erfasst und beurteilt.

Eine Beurteilung des Ganges in einem Ganganalyselabor enthält einige der im Folgenden erwähnten Evaluationsmöglichkeiten sowie eine eingehende klinische Untersuchung.

- Ermittlung der Zeit-Weg-Parameter,
- Videodokumentation und Auswertung des Gangbildes,
- EMG,

- dreidimensionale kinematische Analyse,
- dreidimensionale kinetische Analyse,
- Energieverbrauchsmessungen.

Bei der Ermittlung der Zeit-Weg-Parameter werden die Kadenz, die Schrittlänge, die Doppelschrittlänge, die Zyklusdauer und die Ganggeschwindigkeit bewertet.

Mit einem EMG lässt sich die Aktivität eines sich kontrahierenden Muskels erfassen. Daraus lassen sich dann Aussagen über die Innervation und die Kraft des Muskels ableiten.

Unter Kinematik versteht man in der Ganganalyse die quantitative Beschreibung von Gelenkwinkeln oder von Bewegungen der Körpersegmente, die entweder mit Hilfe eines aktiven oder passiven Markersets aufgenommen und computerunterstützt ausgewertet werden. Die kinematische Analyse kann zweidimensional, aber auch dreidimensional erfolgen.

Bei den kinetischen Messungen im Ganganalyselabor werden die Kräfte, die auf einen Körperteil oder auf ein Gelenk wirken, quantitativ bestimmt.

Die Messung des Energieverbrauchs eines Muskels kann auf zwei Arten erfolgen. Zum einen ist es möglich, den Energieverbrauch aus den kinetischen Daten zu bestimmen, zum anderen kann er aber auch aus dem Sauerstoffverbrauch berechnet werden. [25]

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die computergestützte Ganganalyse eine äußerst präzise Art der Ganganalyse darstellt. Durch den erforderlichen hohen technischen Aufwand ist ein Ganganalyselabor jedoch nur an wenigen Kliniken verfügbar und steht somit für ein breites Patientenkollektiv nicht zur Verfügung. Ein weiteres Problem stellt die Beurteilung von Kleinkindern und Patienten mit zusätzlicher geistiger Behinderung dar. Diese Patientengruppe toleriert einen derartigen apparativen Aufwand in der Regel nicht.

2.4 Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive Blindstudie dar, die mit Hilfe standardisierter Videobänder Kinder evaluiert, die einen spastischen Spitzfuß haben und mit Botulinumtoxin A behandelt wurden. Aus den Evaluationsergebnissen wurden mit Hilfe statistischer Tests folgende Fragen erarbeitet:

- Ist ein Therapieerfolg mit dem verwendeten Bewertungssystem nachweisbar?
- Welche Parameter des Ganges ändern sich bei Behandlung?
- Unterscheidet sich das Scoreergebnis einer Erstbehandlung von dem einer Zweitbehandlung?
- Welchen Einfluss hat die Art der Parese auf das Gesamtergebnis und auf die Verbesserung von einzelnen Items?
- Hat das Alter bei Erstbehandlung Einfluss auf das Gesamtergebnis?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Insgesamt wurden im Rahmen der vorliegenden Studie 84 Videosequenzen nach dem von Will und Häußler [47] erarbeiteten Bewertungssystem (siehe 3.2) ausgewertet. Die Sequenzen stammen von 21 Kindern, 13 Jungen und 8 Mädchen, von denen 10 eine Hemiparese und 11 eine Diparese haben. Bei Kindern mit Hemiparese wurde nur das betroffene Bein und bei Kindern mit Diparese wurden beide Beine behandelt und ausgewertet. Das durchschnittliche Alter betrug bei Erstbehandlung 4 Jahre (1-9 Jahre). Die genaue Altersverteilung kann der Abbildung 1 entnommen werden.

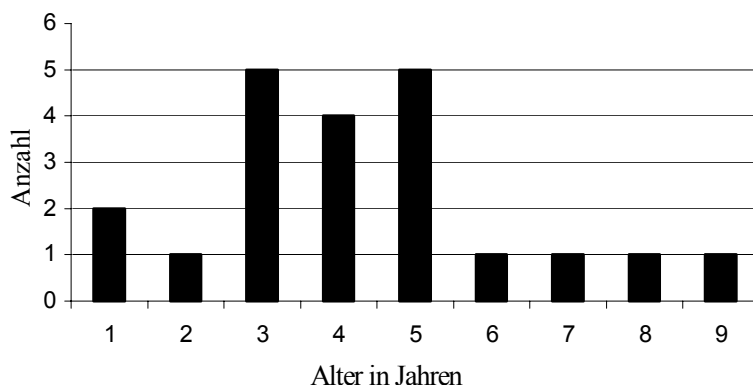


Abbildung 2: Altersverteilung der behandelten Kinder

Insgesamt wurden 53 Beinbehandlungen mit jeweils einer Videosequenz vor und mindestens einer Videosequenz wenige Wochen nach der Injektion dokumentiert. Es standen insgesamt 121 „Beinsequenzen“ zur Auswertung zur Verfügung. Von den 53 Behandlungen waren 25 Erstbehandlungen, 17 Zweitbehandlungen, 6 Drittbehandlungen, 2 vierte und 3 fünfte Behandlungen.

Bis auf 4 Injektionen wurde der Wirkstoff DYSPORT® in einer Gesamtdosis zwischen 17,6-35,2 U/kg Körpergewicht verwendet, was einem Mittelwert von 25 U/kg Körpergewicht entspricht. Bei Kindern mit asymmetrischer Parese wurde diese Dosis unterschiedlich auf die Beine aufgeteilt, so dass die Dosismenge pro Bein je nach Alter und Körpergewicht zwischen 100 U und 500 U DYSPORT® schwankte. Das entspricht einer Gesamtdosis DYSPORT® zwischen 17,9-35,2 U/kg Körpergewicht und einem Mit-

telwert von 26,8 U/kg Körpergewicht. Bei Kindern mit Hemiparese wurden 17,7-32,7 U/kg Körpergewicht DYSPORT[®] injiziert, was einem Mittelwert von 24 U/kg Körpergewicht entspricht.

Vier Injektionen wurden mit BOTOX[®] durchgeführt. Die Dosierungen betrug zwischen 6,2-10 U/kg Körpergewicht, woraus sich ein Mittelwert von 7,4 U/kg Körpergewicht ergibt. Die Kinder mit Diparese erhielten 6,6 bzw. 10 U/kg Körpergewicht und die Kinder mit Hemiparese 6,2 bzw. 6,7 U/kg Körpergewicht BOTOX[®]. Unabhängig vom Präparat entspricht 1U der LD₅₀ bei Mäusen.

Das Botulinumtoxin A wurde mit 1-2 Injektionen in beide Bäuche des M. gastrocnemius verabreicht. Der Muskel wurde über passive Bewegung ermittelt. Bei Bedarf wurde vor der Injektion eine Oberflächenanästhesie mit EMLA[®]-Pflaster oder Eisspray durchgeführt.

Die Videoaufnahmen fanden zwischen 17 und 0 Wochen vor der Injektion mit einem Mittelwert von 2,8 Wochen und einer Standardabweichung von 5,3 Wochen und zwischen 2 und 9 Wochen nach der Injektion mit einem Mittelwert von 4,6 Wochen und einer Standardabweichung von 1,5 Wochen statt. Bei der Auswertung wurde eine Zweitinjektion nicht berücksichtigt, deren Ausgangswert 16 Wochen vor Injektion erfasst wurde und deren Ergebnisdokumentation erst 43 Wochen nach Injektion stattfand.

3.2 Methoden

3.2.1 Aufnahmetechnik

Die Videoaufnahmen wurden in einem 5m x 10m großen Raum mit einer handelsüblichen VHS-Kamera durchgeführt. Diese wurde ca. 1m über dem Boden gehalten und das Kind dabei in Sagitalebene beim Hin- und Hergehen und beim Rennen und anschließend in Koronarebene beim Gehen von vorne und von hinten aufgenommen. Den Kindern wurde vor den Aufnahmen genügend Zeit gegeben, sich an den Raum zu gewöhnen. Während der Aufnahmen wurden die Kinder zeitweise durch Spiele zum Gehen ermuntert und von der Konzentration auf ein „schönes“ Gangbild abgelenkt.

Bei den Aufnahmen wurde darauf geachtet, dass die Bewegungsebene der Gelenke möglichst parallel zur Aufnahmeebene lag, um Fehler beim Winkelmessen im Zweidimensionalen (am Bildschirm) möglichst gering zu halten.

3.2.2 Auswertung der Videosequenzen

Zur Auswertung wurden die Videosequenzen auf ein zweites Band in zufälliger Reihenfolge kopiert und anonymisiert, um so eine Verblindung zu erreichen. Zur Auswertung wurde der im Folgenden aufgeführte, von Will und Häußler [47] entwickelte, Auswertebogen für Videosequenzen verwendet.

Item	Itemausprägungen	Score
1.	– Gehen an 2 Händen	0
	– Gehen an einer Hand	1
	– freies Gehen	2
2.	Gewichtsübernahme und Mitte der Standphase: überwiegende Fußposition	
	– Fuß-Boden-Erstkontakt mit Vorfuß, kein Fersenkontakt oder nur sehr kurze Fersenkontakt mit Abheben der Ferse noch während der Gewichtsübernahme	0
	– Fuß-Boden-Erstkontakt mit Vorfuß oder ganzem Fuß; Fersenkontakt erfolgt bei oder kurz nach Fuß-Boden-Erstkontakt und bleibt während der Gewichtsübernahme erhalten; in der Mitte der Standphase Ferse abgehoben	1
	– Fuß-Boden-Erstkontakt mit Vorfuß oder ganzem Fuß; Fersenkontakt erfolgt bei oder kurz nach Fuß-Boden-Erstkontakt und bleibt während Gewichtsübernahme und der Mitte der Standphase erhalten; kein Abrollen über die Ferse	2
	– Abrollen über die Ferse	3
3.	Gewichtsübernahme: mindestens kurzzeitiger Fersenkontakt zum Boden	
	– nie	0
	– teilweise	1
	– immer	2
4.	Standphase: genu recurvatum	
	– immer	0
	– teilweise	1
	– nie	2
5.	Standphase: maximale Kniestreckung	
	– mehr als 40° vor der vollen Streckung (schwerer "crouch gait")	0
	– 20°-40° vor der vollen Streckung ("crouch gait")	1
	– weniger als 20° vor der vollen Streckung (= Normale Kniestreckung)	2
	Genauen Winkel angeben	
6.	Späte Standphase: Bewegung der Ferse	
	– Ferse hebt nicht ab vor der Vorbereitung zur Schwungphase oder ist bereits seit Mitte der Standphase abgehoben	0
	– Ferse hebt ab vor oder spätestens bei Fuß-Boden-Erstkontakt des kontralateralen Fußes, nachdem in der Mitte der Standphase Fersenkontakt bestand	1
7.	Standphase: Fußbeweglichkeit und Dorsalflexion im oberen Sprunggelenk	
	– keinerlei Beweglichkeit im oberen Sprunggelenk	0
	– keine Dorsalflexion über 0° im oberen Sprunggelenk, aber leichte passive Bewegung im oberen Sprunggelenk, evtl. nur leichte Bewegung kurz nach Fuß-Boden-Erstkontakt	1
	– Dorsalflexion über 0° im oberen Sprunggelenk	2

Item	Itemausprägungen	Score
8.	Vorbereitung zur Schwungphase: Plantarflexion im Sprunggelenk	
	– keine Dorsalflexion in der Standphase	0
	– keine Plantarflexion am Ende der Standphase	0
	– Plantarflexion (nach vorheriger Dorsalflexion)	1
9.	Übergang Beginn/Mitte der Schwungphase: Footclearance/Kompensationen	
	– Fuß schleift am Boden oder es treten Kompensationsmanöver auf: maximale Kniebeugung in der Schwungphase um 90° oder mehr (0k), Zirkumduktion (0z), Spitzfuß am kontralateralen Fuß (0f) in der Mitte der Standphase (bei Hemiparese)	0
	– Fuß löst sich vom Boden, keine Kompensationsmanöver	1
10.	Übergang Beginn/Mitte der Schwungphase: Spitzfuß	
	– Plantarflexion > 10°	0
	– Plantarflexion 0°-10°	1
11.	Späte Schwungphase: Dorsalflexion im Sprunggelenk	
	– Plantarflexion	0
	– Mindestens 0°-Position oder leichte Dorsalflexion	1
12.	Späte Schwungphase (letztes Standbild vor Fußkontakt): Kniebeugung	
	– Kniebeugung > 30°	0
	– Kniebeugung < 30°	1
	Genauen Winkel angeben	
13.	Standphase: Rückfußposition	
	– varus	0
	– valgus	1
	– neutral	2
14.	Schrittlänge (nur bei Hemiparesen)	
	– beidseits unterschiedlich	0
	– beidseits gleich	1
15.	Einzelstandzeit (nur bei Hemiparesen)	
	– beidseits unterschiedlich	0
	– beidseits gleich	1
16.	Ganggeschwindigkeit	
	– nur langsam	0
	– variabel (langsam und schnell bzw. auch Rennen)	1

Tabelle 1: Auswertebogen für Videosequenzen von Will und Häußler [47]

Zur Veranschaulichung des Auswertebogens und Verdeutlichung einiger dort erwähnter Begriffe sei auf die Abbildung 3 verwiesen.

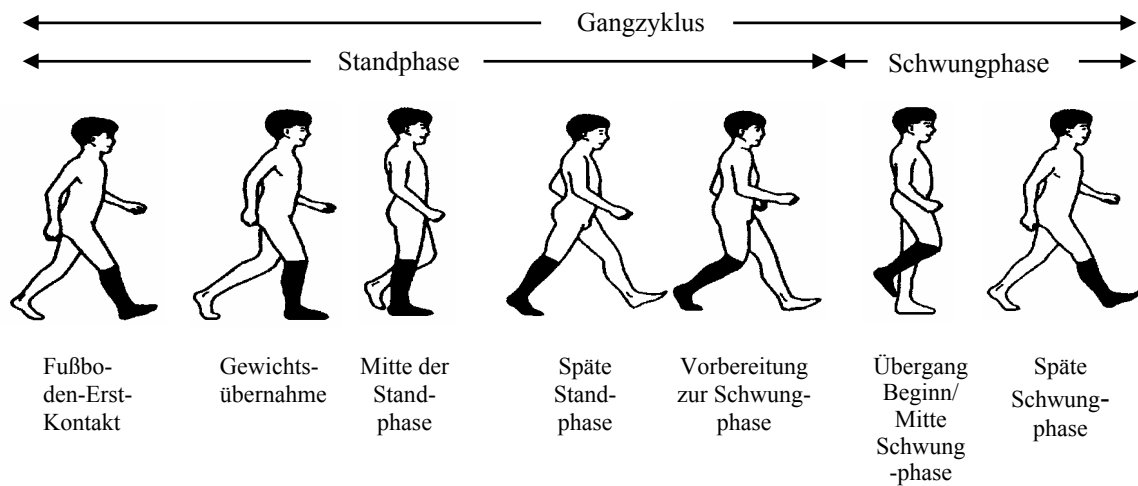


Abbildung 3: Gangzyklus beim gesunden Kind [47]

Erwähnenswert ist, dass die Auswertung mancher Videosequenzen sich als schwierig erwies, da einige Kinder innerhalb einer Sequenz unterschiedliche Gangmuster zeigten. Zur Auswertung wurde das Gangmuster herangezogen, bei dem die Kinder z. B. durch Spiel abgelenkt waren und sich somit nicht auf ein „schönes“ Gangbild konzentrierten. Ansonsten wurde das überwiegend gezeigte Gangbild bewertet.

In dem Auswertebogen werden 16 Items, die im Folgenden kurz beschrieben werden, mit Punkten beurteilt.

Mit Item 1 wird die Fähigkeit des Kindes selbstständig zu gehen beurteilt.

Item 2 und 3 beschreiben die Fußposition in der Standphase. Dabei wird auf die überwiegend eingenommene Fußposition und den Fuß-Bodenkontakt eingegangen.

Bei Item 4 wird das Auftreten eines Genu recurvatum dokumentiert, das häufig mit einem Spitzfuß assoziiert ist.

Die maximale Streckung des Knies in der Standphase wird mit Item 5 bewertet.

Item 6 beurteilt, ob der M. gastrocnemius durch die Behandlung mit Botulinumtoxin zu sehr geschwächt wurde, um die Ferse in Vorbereitung der Schwungphase anzuheben.

Ob die normalerweise vorhandene leichte Dorsalflexion zu Beginn und in der Mitte der Standphase und die Plantarflexion am Ende der Standphase im oberen Sprunggelenk vorhanden sind, wird mit den Items 7 und 8 beurteilt.

Die Items 9 bis 11 bewerten den Spitzfuß während der Schwungphase, wobei mit dem Item 11 das letzte Standbild der Schwungphase beurteilt wird.

Bei Item 12 wird die Kniebeugung am Ende der Schwungphase bewertet, da durch eine vermehrte Kniebeugung ein Spitzfuß vorgetäuscht werden kann. Damit dient Item 12 nicht der Therapieevaluation, sondern der Diagnosesicherung.

Die Rückfußposition in der Standphase wird mit Item 13 beschrieben.

Die Items 14 und 15 werden nur bei Kindern mit Hemiparese ausgewertet. Sie beurteilen die Schrittlänge und die Einzelstandzeit.

Mit Item 16 wird die Variabilität der Ganggeschwindigkeit dokumentiert.

Nach der Beurteilung der Videosequenzen wurde die Verblindung aufgehoben und auf die bereits oben angesprochenen Fragen hin ausgewertet.

3.2.3 Berechnung des Scores

In der vorliegenden Arbeit wurden aus den 16 Items des Auswertebogens die Items 2,3,4,5,6,7,9,10,11,13 und 16 herausgenommen und zu einem Score addiert.

Item 1 wurde aus dem Score ausgeschlossen, da es nur Dokumentationszwecken dient.

Bei Item 8 hat sich im Verlauf der Auswertung herausgestellt, dass es unzureichend differenziert. Das Item 12 dient, wie schon oben erwähnt, nicht der Therapieevaluation, sondern der Sicherung der Diagnose „Spitzfuß“. Die Items 14 und 15 können nur bei Kindern mit Hemiparese erhoben werden und eignen sich somit nicht für eine Beurteilung aller Kinder.

4 Ergebnisse

4.1 Globaler Behandlungserfolg

Mit dem Wilcoxon Test für Paardifferenzen wurden die Scores der 25 Beine mit Erstbehandlung vor und nach der Therapie mit Botulinumtoxin A miteinander verglichen. Darunter waren 18 Beine von Jungen und 7 Beine von Mädchen, 9 Beine von Kindern mit Hemiparese und 16 Beine von Kindern mit Diparese.

Unter den 25 Behandlungen ergaben sich 17 Besserungen, 5 gleiche Scoreergebnisse und 3 Verschlechterungen, wie in Abbildung 4 ersichtlich ist. Erwähnt sei, dass alle 3 Verschlechterungen bei hohen Ausgangsscores auftraten, so dass man retrospektiv die Indikation zur Behandlung in Frage stellen könnte.

Dennoch ergibt sich ein hochsignifikanter globaler Behandlungserfolg ($\alpha=0,013$), der eindeutig eine Verbesserung des Gangbildes bei spastischem Spitzfuß durch die Therapie mit Botulinumtoxin A postuliert.

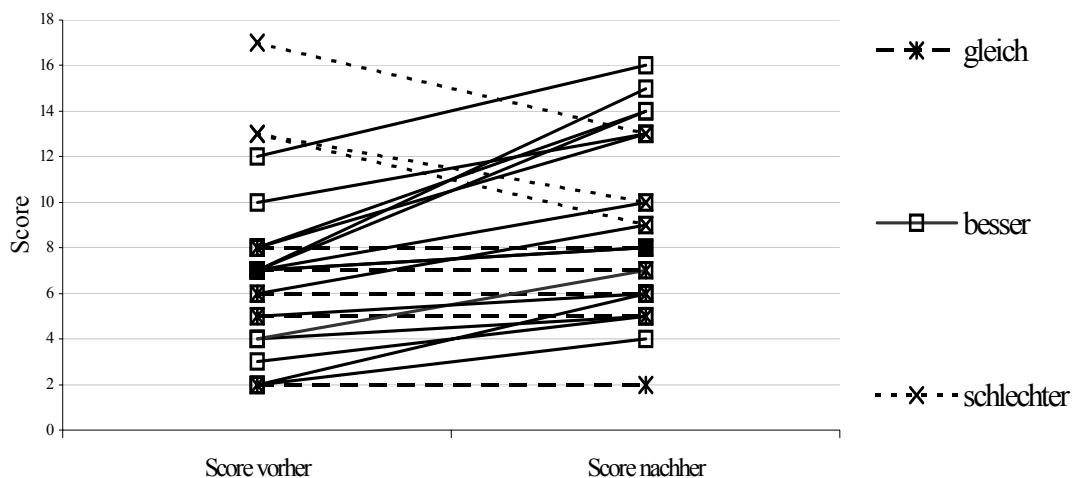


Abbildung 4: Score vor und nach erster Behandlung

Unter den 25 Erstbehandlungen fanden sich 13 Beine, deren Score um größer bzw. gleich 2 Punkte gestiegen ist. Diese wurden als Responder definiert.

Unter den 13 Respondern befanden sich 8 Beine von Jungen und 5 von Mädchen, sowie 7 Beine von Kindern mit Diparese und 6 Beine von Kindern mit Hemiparese.

Das Durchschnittsalter bei der ersten Behandlung der Kinder mit mindestens einem „Responderbein“ betrug 5 Jahre mit einer Spanne von 3-9 Jahren.

4.2 Therapieeffekte bei Respondern für einzelne Parameter

Bei der Auswertung der Items fällt zuerst auf, dass einige Items besser für die Bewertung der Therapie geeignet scheinen als andere. Grundsätzlich ist aber zu sagen, dass bei einem nicht unerheblichen Teil der Parameter die Werte vor und nach Therapie gleich sind. Dies ist in erster Linie darauf zurückzuführen, dass teilweise schon vor Therapiebeginn in einzelnen Bereichen Maximalwerte erreicht wurden.

Insbesondere gilt das für die Items 3 (Fersenkontakt bei Gewichtsübernahme), 5 (maximale Kniestreckung in der Standphase), 13 (Rückfußposition in der Standphase) und 16 (Variabilität der Ganggeschwindigkeit).

Eine schlechtere Bewertung eines Items nach Therapie war nur in Ausnahmefällen zu verzeichnen.

Besonders gut geeignet für die Bewertung der Therapie scheinen die Items 2 (Fußposition in der Standphase), 3 (Fersenkontakt bei Gewichtsübernahme), 4 (Genu recurvatum), 6 (Fersenbewegung in der späten Standphase), 9 (Footclearance in der Mitte der Schwungphase) und 10 (Spitzfuß in der Mitte der Schwungphase) zu sein.

In Tabelle 2 sind die Therapieresultate pro Item aufgeschlüsselt.

Item	Beschreibung	besser	gleich	schlechter
2	Fußposition in der Standphase	5	8	0
3	Fersenkontakt bei Gewichtsübernahme	8	5	0
4	Genu recurvatum	6	5	2
5	maximale Kniestreckung in der Standphase	3	10	0
6	Fersenbewegung in der späten Standphase	5	8	0
7	Dorsalflexion in der Standphase	3	7	3
9	Footclearance in der Mitte der Schwungphase	5	7	1
10	Spitzfuß in der Mitte der Schwungphase	4	9	0
11	Dorsalflexion in der Schwungphase	1	12	0
13	Rückfußposition in der Standphase	2	10	1
16	Variabilität der Ganggeschwindigkeit	2	10	0

Tabelle 2: Therapieergebnisse der Responder bei Erstinjektion: Für die einzelnen Items ist dargestellt, wie häufig sich nach der Injektion bessere, schlechtere oder gleiche Werte ergaben.

Eine genauere Betrachtung der Tabellenwerte legt die Schlussfolgerung nahe, dass bei Ansprechen der Therapie in erster Linie eine Verbesserung folgender Bewertungseinheiten eintritt:

- Eine Verbesserung der Stabilität in der Standphase durch eine günstigere Fußposition wird mit einer höheren Punktebewertung in den Items 2 (Fußposition in der Standphase) und 3 (Fersenkontakt bei Gewichtsübernahme) zum Ausdruck gebracht. Dies lässt sich mit der abnehmenden Spastik im M. triceps surae erklären. Dadurch wird ein gegenüber dem Spitzfuß verbessertes Aufsetzen des Fußes auf der Ferse ermöglicht.
- Ebenfalls mit der Abnahme des Muskeltonus im M. triceps surae lässt sich eine bessere Bewertung des Items 4 (Genu recurvatum) erklären. Eine bessere Bewertung des Item 4 zeigt eine Abnahme des Genu recurvatum, das häufig mit einem spastischen Spitzfuß assoziiert ist.
- Erwähnenswert ist, dass es beim Item 5 (maximale Kniestreckung in der Standphase) in keinem Fall zu einer Verschlechterung gekommen ist, obwohl dies theoretisch möglich gewesen wäre, da durch eine Schwächung der Muskulatur ein so genannter crouch gait (= Kauergang) entstehen kann.
- Eine Verbesserung des Items 6 (Fersenbewegung in der späten Standphase) zeigt, dass die Therapie den M. gastrocnemius nicht zu sehr schwächt. Denn Item 6 wird mit einem Punkt bewertet, wenn die Ferse des einen Fußes noch vor dem Fuß-Bodenkontakt des anderen Fußes vom Boden abgehoben werden kann.
- Nicht nur in der Standphase, sondern auch in der Schwungphase kann, wenn auch nicht so häufig, eine Verbesserung des Spitzfußes nachgewiesen werden. Diese Verbesserung wird mit den Items 9 und 10 dokumentiert, die anzeigen, dass der Spitzfuß in der Schwungphase unter Therapie teilweise rückläufig ist. Die Besserung geht allerdings nur so weit, dass zwar keine Plantarflexion größer als 10° in der Mitte der Schwungphase auftritt, aber die 0° -Position oder eine leichte Dorsalflexion in der späten Schwungphase nicht erreicht werden kann, die bei Item 11 (Dorsalflexion in der Schwungphase) zu einer Bewertung mit einem Punkt führen würde. Eine Verbesserung des Items 11 zeigte sich nur in einem Fall.

Wie schon oben erwähnt, lassen sich einige der gleich bleibenden Werte durch Erreichen der maximalen Werte bereits vor Therapiebeginn erklären. Bei welchen Items besonders viele Kinder schon vor der Therapie Maximalwerte erreichten ist aus Tabelle 3 zu entnehmen.

Item	Item 3 Fersenkontakt bei Gewichtsübernahme	Item 5 maximale Knie- streckung in der Standphase	Item 13 Rückfußposition in der Standpha- se	Item 16 Variabilität der Gang- geschwindigkeit
Anzahl der Maximalwerte	3	8	10	6

Tabelle 3: Anzahl der Maximalwerte vor Therapiebeginn

4.3 Vergleich der Therapieerfolge bei 1. und 2. Injektion

Für den folgenden Vergleich wurden alle Beine herangezogen, bei denen sowohl Videosequenzen vor und nach der ersten Behandlung, als auch vor und nach der zweiten Behandlung vorlagen.

Auf diese Untersuchungsgruppe entfallen 15 Beine. Davon waren 11 Beine von Jungen und 4 von Mädchen, sowie 10 von Kindern mit einer Diparese und 5 von Kindern mit einer Hemiparese. Das Durchschnittsalter der Kinder bei der ersten Behandlung betrug 3,7 Jahre bei einer Spanne von 3-5 Jahren.

Bereits beim Aufstellen der Kreuztabelle für den Chi-Quadrat-Test war auffallend, dass sowohl durch die erste als auch durch die zweite Injektion je 10 Beine sich im Score verbesserten, 2 Beine gleich blieben und 3 Beine sich verschlechterten.

Durch diese Konstellation ergibt sich ein Chi-Quadrat-Wert von 0 mit einer Signifikanz von 1. Daraus lässt sich zunächst die Schlussfolgerung ziehen, dass ein Unterschied im Behandlungserfolg zwischen erster oder zweiter Behandlung nicht nachweisbar ist. Die Aussagekraft dieser Schlussfolgerung ist allerdings durch die relativ kleine Zahl an Probanden eingeschränkt.

Wie aus der folgenden Graphik (Abbildung 5) ersichtlich ist, haben die einzelnen Beine aber unterschiedlich auf die erste und zweite Behandlung reagiert. Es gibt beispielsweise Patienten, die nach der ersten Behandlung keinen Erfolg zeigten, diesen aber nach der zweiten Injektion hatten. Andererseits gibt es aber auch Patienten, die auf die erste Behandlung mit einer Verbesserung reagierten, bei denen aber nach der zweiten Behandlung keine Verbesserung mehr festgestellt werden konnte

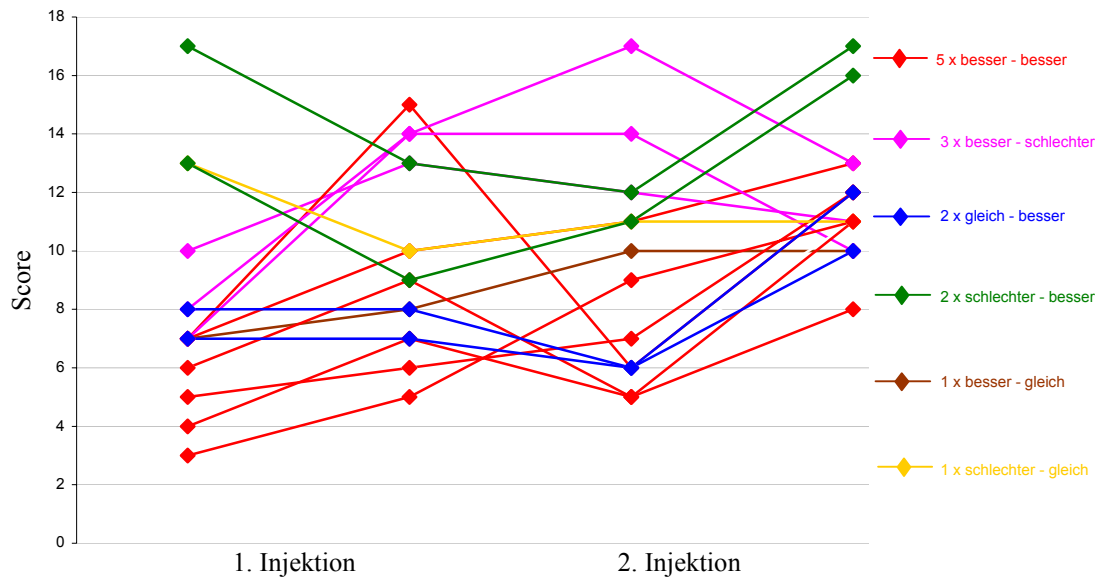


Abbildung 5: Score jeweils vor und nach 1. und 2. Injektion

4.4 Vergleich der Therapieeffekte zwischen Hemiparese und Diparese

Zum Vergleich zwischen Hemiparese und Diparese wurden wie schon oben zur Beurteilung des Therapieerfolgs (4.1) die 25 Beine mit Erstbehandlung herangezogen. Zunächst wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes, oder auch Rangsummentest nach Wilcoxon genannt, untersucht, ob der Therapieerfolg zwischen Patienten mit Hemiparese und Diparese unterschiedlich ist. Anschließend wurde mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft, ob die Therapieresultate der einzelnen Items von der Verteilung der Parese abhängig sind.

4.4.1 Scoreergebnisse

Die Ränge für den Mann-Whitney-U-Test wurden aus den Differenzen der Scores vor und nach der Therapie ermittelt. Daraus ergibt sich eine zweiseitige asymptotische Signifikanz von 0,034, was eine statistisch signifikante Abhängigkeit des Behandlungsergebnisses von der Art der Parese belegt. Ein Vergleich der mittleren Rangsummen, die bei den Patienten mit Diparese 10,68 und bei den Patienten mit Hemiparese 17,11 beträgt, lässt den Schluss zu, dass die Patienten mit Hemiparese, zumindest bezüglich der mit diesem Score bewerteten Parameter, auf die Behandlung mit Botulinumtoxin A besser ansprechen.

4.4.2 Items

Im Anschluss wurde mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht, ob auch der Therapieerfolg der einzelnen Items von der Verteilung der Parese abhängig ist. Die Gesamtaussage ist jedoch dadurch limitiert, dass, wie bereits in 4.2 ausgeführt, einige Patienten bereits vor Therapiebeginn bei manchen Parametern den Maximalwert erreichten. Signifikante Unterschiede im Ansprechen auf die Therapie zwischen Hemiparese und Diparese waren nur bei zwei Items zu beobachten, nämlich bei Item 2 (Fußposition in der Standphase) und Item 6 (Fersnbewegung in der späten Standphase). Das Signifikanzniveau liegt bei diesen beiden Items jeweils bei 0,004. Aus der Kreuztabelle (siehe Tabelle 4) lässt sich entnehmen, dass die Patienten mit Hemiparese bei den Items 2 und 6 eine Verbesserung zeigten, wogegen die Patienten mit Diparese größtenteils gleich blieben.

Sowohl die Kriterien des Items 2 als auch die des Items 6 sprechen, wie schon in 4.2 beschrieben, neben anderen Items besonders gut auf die Therapie an. Wie sich aus der Itembeschreibung (3.2.2) ergibt, ist eine Verbesserung bei Item 2 oft Voraussetzung für eine bessere Bewertung bei Item 6. So haben die Patienten mit Hemiparese, die sich bei Item 2 verbesserten, bessere Chancen auf eine höhere Bewertung bei Item 6 als die Patienten mit Diparese, die überwiegend keine Änderung bei Item 2 zeigten.

Das unterschiedliche Ansprechen der Therapie bei Patienten mit Hemiparese und Diparese bei den Parametern 2 und 6 spricht dafür, dass zumindest im Gangbild eine Abnahme des Spitzfußes in der Standphase bei Patienten mit Hemiparese besser umgesetzt werden kann.

Von der Art der Parese relativ unbeeinflusst scheint das Ansprechen der Therapie auf Item 5 (maximale Kniestreckung in der Standphase) zu sein. Ein Grund dafür ist sicher auch, dass bei diesem Bewertungskriterium besonders viele Patienten unabhängig von der Verteilung der Parese schon vor Therapie Maximalwerte erreicht hatten.

Bei den übrigen Parametern konnten mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes nur Tendenzen festgestellt werden.

Alle Kreuztabellen, Chi-Quadrat-Testwerte, Kontingenzkoeffizienten (K) und näherungsweise Signifikanzen finden sich in der Tabelle 4.

Item	Beschreibung	Parese	besser	gleich	schlechter	Chi ²	K	α
2	Fußposition in der Standphase	Hemi	4	5	0	11,29	0,558	0,004
		Di	0	15	1			
3	Fersenkontakt bei Gewichtsübernahme	Hemi	5	4	0	0,762	0,172	0,383
		Di	6	10	0			
4	Genu recurvatum	Hemi	4	4	1	1,025	0,198	0,599
		Di	4	10	2			
5	maximale Kniestreckung in der Standphase	Hemi	1	8	0	0,011	0,021	0,918
		Di	2	14	0			
6	Ferserbewegung in der späten Standphase	Hemi	5	4	0	11,29	0,558	0,004
		Di	1	15	0			
7	Dorsalflexion in der Standphase	Hemi	1	5	3	2,224	0,286	0,329
		Di	5	9	2			
9	Footclearance in der Mitte der Schwungphase	Hemi	3	6	0	1,935	0,268	0,38
		Di	4	9	3			
10	Spitzfuß in der Mitte der Schwungphase	Hemi	3	6	0	3,927	0,368	0,14
		Di	1	13	2			
11	Dorsalflexion in der Schwungphase	Hemi	0	9	0	1,223	0,216	0,269
		Di	2	14	0			
13	Rückfußposition in der Standphase	Hemi	0	8	1	2,238	0,287	0,327
		Di	2	10	4			
16	Variabilität der Ganggeschwindigkeit	Hemi	1	8	0	0,612	0,155	0,736
		Di	2	13	1			

Tabelle 4: Therapieresultate aufgeteilt nach Hemiparese und Diparese

4.5 Vergleich der Therapieeffekte bei unterschiedlichem Alter zu Therapiebeginn

Wie schon zur Beurteilung des Therapieerfolges (4.1) wurden auch hier die 25 erstbehandelten Beine herangezogen und mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Zur Ermittlung der Ränge wurde wieder die Differenz zwischen den Scores vor und nach der ersten Behandlung gewählt.

4.5.1 Vergleich 0-4 Jahre und 4-6 Jahre

Es wurden 8 Kinder, die bei Erstbehandlung zwischen 0 und 4 Jahre und 10 Kinder, die bei Erstbehandlung zwischen 4 und 6 Jahre alt waren, miteinander verglichen. Aus dem Mann-Whitney-U-Test resultiert eine zweiseitige asymptotische Signifikanz von 0,445. Daraus kann keine statistisch signifikante Aussage in Bezug auf eine Abhängigkeit des Behandlungsergebnisses von der Zugehörigkeit zur Altersgruppe 0-4 bzw. 4-6 Jahre hergeleitet werden.

4.5.2 Vergleich 4-6 Jahre und >6Jahre

Im Folgenden wurden die 10 Kinder zwischen 4 und 6 Jahren mit den 7 Kindern, die älter als 6 Jahre bei Erstbehandlung waren, verglichen. Auch hier konnte bei einer zweiseitigen asymptotischen Signifikanz von 0,254 keine statistisch signifikante Abhängigkeit des Behandlungserfolges von der Zugehörigkeit zur Altersgruppe 4-6 bzw. >6 Jahre bei Erstbehandlung festgestellt werden.

4.5.3 Zwei Beispiele eines Langzeitverlaufes

In den folgenden zwei Abbildungen (Abbildungen 6 + 7) werden die Therapieverläufe zweier Mädchen, die mehrfach mit Botulinumtoxin A behandelt wurden, dargestellt. Es ist in beiden Fällen zu beobachten, dass die Therapie immer für eine gewisse Zeitspanne zu verbesserten Scoreergebnissen führt. Ein erneuter Erfolg ist auch nach der 5. Behandlung zu sehen, was die in der Einleitung aufgestellte These der Wiederholbarkeit der Therapie mit adäquaten Behandlungsergebnissen unterstützt. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei Videoaufnahmen, die am Behandlungstag entstanden sind, diese immer vor der Behandlung durchgeführt wurden.

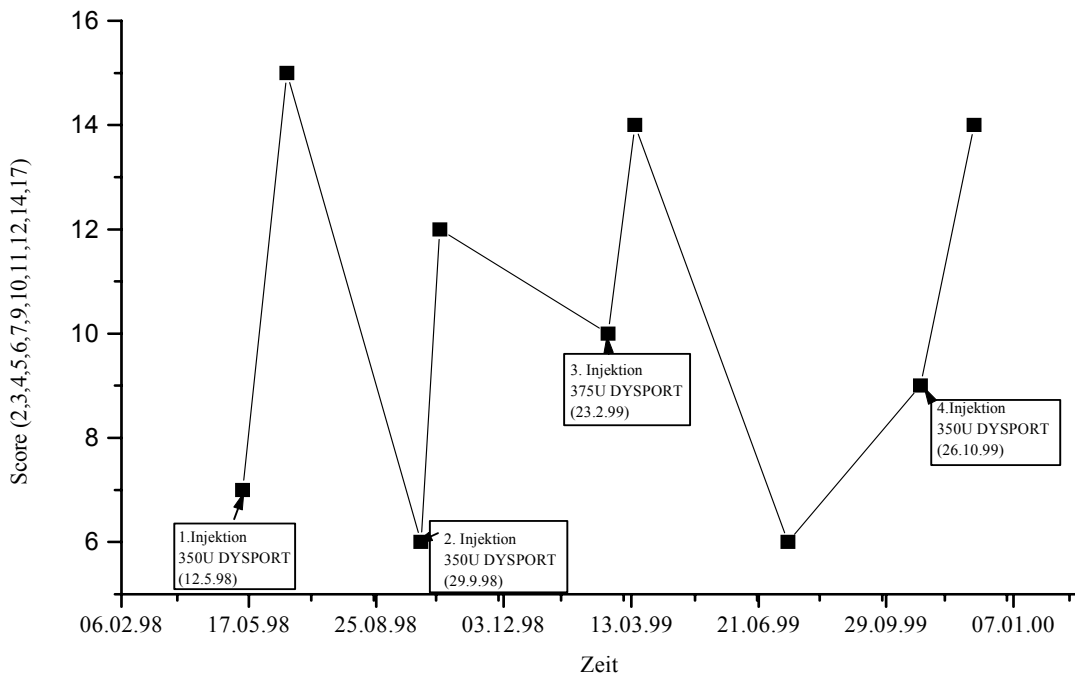


Abbildung 6: Langzeitverlauf eines bei Erstbehandlung 3 4/12 Jahre alten Mädchens

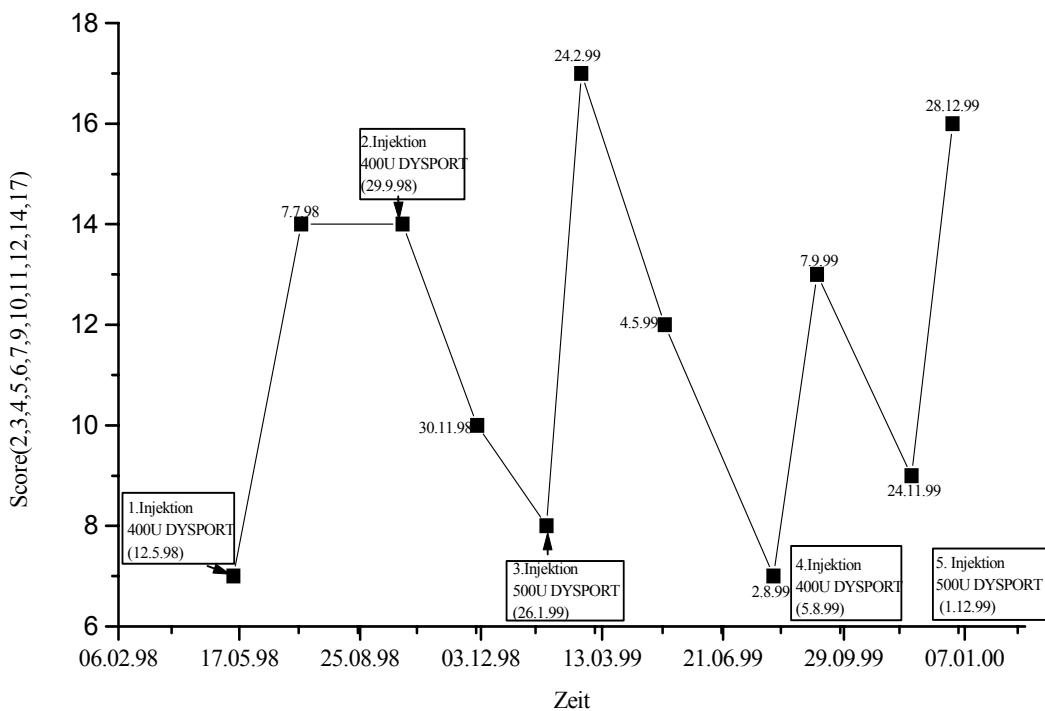


Abbildung 7: Langzeitverlauf eines bei Erstbehandlung 3 10/12 Jahre alten Mädchens

5 Diskussion

5.1 Wirksamkeit der Therapie mit Botulinumtoxin A

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wird Botulinumtoxin A seit Beginn der 80er Jahre therapeutisch eingesetzt. Die therapeutischen Optionen für die Verwendung von Botulinumtoxin A haben sich in den letzten Jahren ständig erweitert. Über die Behandlung des spastischen Spitzfußes mit Botulinumtoxin A gibt es einige Studien, die im Folgenden mit der vorliegenden verglichen werden sollen.

In der vorliegenden Studie konnte eine Ansprechrate auf die erste Behandlung mit 20-30,6 U/kg Körpergewicht DYSPO[®] bzw. 6,6 und 10,1 U/kg Körpergewicht BOTOX[®] von 68% mit dem oben beschriebenen Score zur Auswertung von Videosequenzen dokumentiert werden. In einer Studie von Mall et al. (2000) [31] wurden 18 Kinder mit Adduktorenspasmus mit Botulinumtoxin A behandelt. Bei ihnen stellte sich mit einer ähnlichen Signifikanz ($\alpha < 0,010$) wie in der vorliegende Arbeit eine Verbesserung in der Gross Motor Function und eine Zunahme des range of motion ein.

In einer Studie von Cosgrove et al. (1994) [8] konnte bei 96,1% (25 von 26 Kindern) eine Reduktion des Muskeltonus nachgewiesen werden und 92,3% (24 von 26 Kindern) der Eltern bzw. Betreuer der Kinder gaben eine deutliche bis mäßige funktionelle Verbesserung nach Behandlung mit 5–28 U/kg Körpergewicht DYSPO[®] an. Ebenfalls im Rahmen dieser Studie wurde 23 Patienten das Botulinumtoxin A in den M. gastrocnemius und soleus injiziert, was bei 17 (73,9%) zu einem guten bis mäßigen Erfolg führte und bei den restlichen 6 zu leichten Verbesserungen. Verschlechterungen wurden nicht beobachtet.

Auf Angaben der Eltern beruht auch die Erfolgsrate von 66,7% (4 von 6 Kindern) in der Verumgruppe der placebokontrollierten Doppelblindstudie von Koman et al. (1994) [23]. Mit der Physician Rating Scale konnte in dieser Studie eine Erfolgsrate von 83% (5 von 6 Kindern) dokumentiert werden. Ebenfalls auf subjektiven Angaben der Eltern oder der Physiotherapeuten beruhen die Ergebnisse in der Studie von Baldauf et al. (1999) [1]. Hier bewirkte die erste Behandlung bei 8 von 9 Kindern und die zweite Behandlung bei 7 von 9 Kindern eine leichte bzw. mittelmäßige Verbesserung. Zur Behandlung wurde hier 5 U/kg Körpergewicht/Bein BOTOX[®] verwendet.

Weitere Studien haben mit der Physician Rating Scale folgende Erfolgsraten erfasst: Die placebokontrolliert Doppelblindstudie von Koman et al. (2000) [24] zeigte eine Ansprechrate von 60,8% (31 von 51 Kindern) in der Verumgruppe und in einer Studie von Wong (1998) [49] verbesserten sich alle 11 gehfähigen Kinder. Eine deutliche bzw. mäßige funktionelle Verbesserung des Ganges konnte in einer Studie von Zelnik (1997) [50] bei 9 von 14 (64,3%) der mit 4,0-6,8 U/kg Körpergewicht BOTOX® behandelten Kinder nachgewiesen werden.

In der Tabelle 6 sind alle erwähnten Studien mit ihren Ergebnissen nochmals zusammenfassend dargestellt.

Wie aus den angegebenen Beispielen ersichtlich wird, ist die Erfolgsrate des in der vorliegenden Arbeit benutzen Scores durchaus mit bewährten Methoden, wie z. B. der Physician Rating Scale vergleichbar. Zusätzlich besitzt der in dieser Arbeit verwendete Score den Vorteil einer wesentlich höherer Reliabilität als die Physician Rating Scale (vgl. [47]). Auch liegt die Verbesserungsrate von 68% nahezu im Rahmen der von Koman et al. (2000) [24] postulierten zu erwartenden Verbesserung des Spitzfußes von 50-60%, auf die hauptsächlich mit diesem Score eingegangen wird.

Studie	Patienten/ Alter	Dosis	Verbesserung	Kriterien
vorliegende Studie	25 Beine von Kindern (1-9 Jahre)	17,6-25,2 U/kg Körpergewicht DYSPORT® bzw. 6,6 und 10,1 U/kg Körpergewicht BOTOX®	68% (17 von 25) $\alpha=0,013$	Score des Videoauswertebogens
Mall et al. (2000) [31]	18 Kinder	Botulinumtoxin A	$\alpha < 0,010$	Gross Motor Function Mesasure
			$\alpha < 0,010$	ROM
Zelnik (1997) [50]	14 Kinder (3-8,5 Jahre)	4,0-6,8 U/kg Körpergewicht BOTOX®	64,3% (9 von 14)	funktionelle Verbesserung des Ganges
Wong (1998) [49]	11 gehfähige Kinder (2-14 Jahre)	6 U/kg Körpergewicht Botulinumtoxin A	100% (alle 11)	PRS-Score
Koman et al. (2000) [24]	51 Kinder (2-16 Jahren)	4 U/kg Körpergewicht BOTOX®	60,8% (31 von 51)	PRS-Score
Baldauf et al. (1999) [1]	9 Kinder (7-11 Jahre)	5 U/kg Körpergewicht/Bein BOTOX®	88,8% (8 von 9)	Angaben der Eltern und Physiotherapeuten

Studie	Patienten/ Alter	Dosis	Verbesserung	Kriterien
Cosgrove et al. (1994) [8]	26 Kinder (2-17 Jahre)	5–28 U/kg Körpergewicht DYSPORT®	96,1% (25 von 26)	Reduktion des Muskeltonus
			92,3% (24 von 26)	Angaben der Eltern und Physiotherapeuten
Koman et al. (1994) [23]	6 Kinder (4-11 Jahre)	1 U/kg Körpergewicht/Bein Botulinumtoxin A	66,6% (4 von 6)	Angaben der Eltern
			83% (5 von 6)	PRS-Score

Tabelle 5: Behandlungserfolge in verschiedenen Studien

5.1.1 Ergebnisse placebokontrollierter Doppelblindstudien

Im Zusammenhang mit der Wirksamkeit der Botulinumtoxin A-Therapie sollen vier placebokontrollierte Doppelblindstudien näher betrachtet werden. Es sind die Studien von Chutorian und Root (1994) [7], von Koman et al. (1994 und 2000) [23, 24] und von Sutherland et al. (1999) [45].

In die Studie von Chutorian und Root (1994) [7] waren 16 Kinder mit spastischer Diparese, von denen 7 mit 4 U/kg Körpergewicht BOTOX® und die anderen mit Placebo behandelt wurden, eingeschlossen. Mit Hilfe der Physician Rating Scale, des aktiven und passiven ROM und von Videoaufnahmen wurden die Kinder vor und nach Therapie evaluiert. Dabei hatten die mit BOTOX® behandelten Kindern eine erhebliche Zunahme des aktiven und passiven ROM und damit eine Reduktion des Spitzfußganges, was bei den mit Placebo therapierten Kindern nicht festzustellen war.

In der Studie von Koman et al. aus dem Jahr 1994 [23] wurden 12 Kinder (4-11 Jahre) mit spastischer Zerebralparese mit 1 U Botulinumtoxin A/kg Körpergewicht/Bein behandelt und 2 Wochen nach Injektion mit der Physician Rating Scale evaluiert. Im Anschluss daran wurden sie mit dem Doppelten der initialen Dosis nochmals behandelt. Nach weiteren 2 Wochen wurde eine Evaluation durchgeführt, die zu folgenden Ergebnissen führte. Bei der Physician Rating Scale kam es in der Botulinumtoxin A Gruppe in 83% (5 von 6 Kindern) zu einer Verbesserung. Im Rahmen der Studie wurde die Vermutung geäußert, dass bei dem einen Patienten, der sich nicht verbesserte, eine fixierte Kontraktur vorlag. In der Placebogruppe verbesserten sich 33% (2 von 6 Kindern) in der Physician Rating Scale. Ein ähnliches Resultat wurde auch mit einem Fragebogen

erzielt, der 5 Fragen bezüglich des Fortschrittes des Kindes während der Studie enthielt und der von den Eltern bzw. Betreuern der Kinder ausgefüllt wurde. Fortschritte konnten bei 4 der 6 mit Botulinumtoxin A und bei 2 der 6 mit Placebo behandelten Kindern mit Hilfe des Fragebogens dokumentiert werden.

In eine weitere Studie von Koman et al. (2000) [24] waren 114 Kinder (2-16 Jahre) mit Hemi- bzw. Diparese aufgrund einer Zerebralparese eingeschlossen. Diese erhielten eine Gesamtdosis von 4 U/kg Körpergewicht BOTOX[®] oder Placebo und nach 4 Wochen nochmals dieselbe Dosis, sofern keine Kontraindikationen vorlagen. Die Kinder wurden jeweils 2, 4, 6, 8 und 12 Wochen nach der ersten Injektion untersucht. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse: Bei der mit Botulinumtoxin A behandelten Gruppe fand sich ein signifikant besseres Ergebnis im Physician Rating Scale-Score als bei der Placebogruppe. Das Ergebnis der Studie stimmt mit dem der vorher erwähnten Studie von Koman et al. (1994) [23] überein. Beispielsweise hatten 61% (31 von 51) in der Botulinumtoxingruppe 8 Wochen nach Injektion eine Scoreverbesserung gegenüber 25% (14 von 55) in der Placebogruppe. Statistisch signifikant bessere Ergebnisse hatte die Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe bei zwei der Einzelkomponenten der Physician Rating Scale. Das waren die Parameter (A) Gangbild und (B) Fußposition beim Auftreten. Auch im aktiven ROM bei gebeugtem Knie waren die Ergebnisse der mit Botulinumtoxin A behandelten Kindern statistisch signifikant besser als die der Placebogruppe. Als ein zusätzlicher Nutzen der Behandlung mit Botulinumtoxin A stellte sich in dieser Studie die Möglichkeit dar, eine geplante Achillessehnenoperation bei 12 Patienten im Mittel um 21 Monate hinauszuschieben. In 3 Fällen war die Achillessehnenoperation sogar mehr als 60 Monate später als geplant nötig.

Eine weitere Doppelblindstudie liegt von Sutherland et al. (1999) [45] vor. Sie umfasst 20 Kinder (2-16 Jahre) mit spastischem Spitzfuß, der durch eine Zerebralparese bedingt ist. Vor und 8 Wochen nach der ersten Injektion wurde eine dreidimensionale Ganganalyse durchgeführt. Die Kinder erhielten zweimal eine Gesamtdosis von 4 U/kg Körpergewicht Botulinumtoxin A, wobei die zweite Dosis im Abstand von 4 Wochen erfolgte. Von den 20 Kindern beendeten 19 die Studie. Die Auswertung zeigt, dass die maximale Dorsalflexion in der Stand- und Schwungphase bei den mit Botulinumtoxin A behandelten Patienten gegenüber den mit Placebo behandelten Patienten statistisch signifikant gestiegen ist.

Zusammenfassend kann auf der Grundlage der oben zitierten Studien generell festgestellt werden, dass sich bei den mit Botulinumtoxin A-Behandelten im Vergleich zu den Placebobehandelten ein statistisch signifikanter Behandlungserfolg einstellt.

In der hier vorliegenden Studie wurde keine Placebogruppe untersucht. Im Gegensatz zu vielen anderen unkontrollierten Studien zur Behandlung des spastischen Spitzfußes mit Botulinumtoxin A konnte der Therapieerfolg aber hier blind evaluiert werden, denn der Behandlungsstatus war zum Zeitpunkt der Auswertung der Videosequenz nicht bekannt.

5.2 Vergleiche spezifischer Behandlungsergebnisse

Im Folgenden wurden die spezifischen Behandlungsergebnisse der hier vorliegenden Studie mit verschiedenen anderen Studien verglichen.

5.2.1 Einfluss der Therapie auf einzelne Items

5.2.1.1 Einfluss der Therapie auf den Fuß-Bodenkontakt in der Standphase (Item 2+3)

In einigen der oben aufgeführten Studien wurde nur der allgemeine Behandlungserfolg der Therapie mit Botulinumtoxin A betrachtet, so zum Beispiel bei Zelnik [50] die funktionelle Verbesserung des Gangbildes. Insbesondere bei Verbesserung des Gangbildes spielen die mit den Items 2 (Fußposition in der Standphase) und 3 (Fersenkontakt bei Gewichtsübernahme) beurteilten Aspekte sicherlich eine große Rolle. Denn durch einen verbesserten Fuß-Bodenkontakt verfügt der Körper über eine genauere statomotorische Rückkopplung und der Gang kann somit exakter koordiniert werden. Deshalb haben die beobachteten Verbesserungen in den Items 2 und 3 sicherlich entscheidenden Einfluss auf eine Verbesserung des gesamten Gangbildes.

5.2.1.2 Einfluss der Therapie auf die Dorsalflexion in der Standphase (Item 7) und in der Schwungphase (Item 10)

Eine eindeutige Verbesserung der Dorsalflexion ist in der vorliegenden Arbeit in der Standphase (Item 7) oder in der Schwungphase (Item 10) nur bei wenigen Patienten nachweisbar. Ebenfalls zeigte sich in der bereits erwähnten Studie von Sutherland (1996) [44] keine statistisch signifikante Änderung der Dorsalflexion des Fußgelenkes bei Fuß-Bodenkontakt.

Im Gegensatz dazu wird aber eine Steigerung der aktiven Dorsalflexion in der Ganganalyse in mehreren zum Teil bereits oben erwähnten Studien beschrieben. Eine statistisch signifikante Zunahme der maximalen Dorsalflexion (zwischen 2° und 28° , im Mittel um 11°) während des Gehens - vor allem in der Schwungphase - wurde in der Studie von Cosgrove et al. (1994) [8] gezeigt.

Die Studie von Sutherland et al. (1999) [45] untersuchte die Änderung der Dorsalflexion nach 10% des Gangzykluses, die maximale Dorsalflexion in der Standphase und die maximale Dorsalflexion in der Schwungphase. Es ergaben sich Änderungen der Dorsalflexion nach 10% des Gangzykluses zwischen -4° und 28° (Mittelwert $5,4^\circ$), bei der maximalen Dorsalflexion in der Standphase zwischen -6° und 45° (Mittelwert $12,5^\circ$) und die maximale Dorsalflexion in der Schwungphase zwischen 0° und 17° (Mittelwert $6,2^\circ$).

In der Studie von Eyssen et al. (1999) [25] zeigten 13 der 14 mit Ganganalyse untersuchten Patienten bei der kinematischen Analyse in der Sagittalebene eine Verbesserung der Dorsalflexion.

In der Studie von Sutherland (1996) [44] wurden mit Hilfe der dreidimensionalen Ganganalyse verschiedene Gelenkwinkel beim Gehen bestimmt. Hiermit konnte ebenfalls eine statistisch signifikante Änderung der maximalen Dorsalflexion in der Stand- und Schwungphase nachgewiesen werden. In dieser Studie erhielten 26 Kinder (2,1-13,8 Jahre) 4 U/kg Körpergewicht BOTOX[®].

Eine Erklärung dafür, dass mit dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten Auswertebogen von Will und Häußler [47] - im Gegensatz zu anderen Studien - nur bei wenigen Patienten eine Zunahme der Dorsalflexion nachgewiesen werden konnte, könnte sein, dass es am Bildschirm weder mit dem Auge noch mit dem an den Bildschirm angelegten Goniometer möglich ist, die oft minimalen Winkeländerungen zu erfassen. Somit erscheint die angewendete Methode für derart kleine Winkeländerungen als zu grob.

5.2.1.3 Einfluss der Therapie auf die Fersenbewegung in der späten Standphase (Item 6)

Sowohl in dieser Arbeit als auch in der bereits oben erwähnten Studie von Sutherland et al. (1999) [45] konnte keine statistisch signifikante Schwächung der Plantarflexoren nach der Behandlung mit Botulinumtoxin A nachgewiesen werden. In der vorliegenden Arbeit wurde die Kraft der Plantarflexoren mit Item 6 (Fersenbewegung in der späten

Standphase) bewertet. Bei Item 6 wird ein Punkt vergeben, wenn eine Fersenhebung vor oder spätestens bei Fuß-Bodenkontakt des anderen Fußes erfolgt, unter der Voraussetzung, dass bis zu diesem Zeitpunkt während der Standphase einmal Fersenkontakt mit dem Boden bestanden hat. Bei den Respondern kam es nach der ersten Injektion zu keiner Verschlechterung bei Item 6.

In beiden Studien wurde übereinstimmend festgestellt, dass keine relevante Schwächung der Plantarflexoren eintritt. Die Schwächung der Plantarflexoren wurde bei Sutherland et al. über die Anzahl der möglichen Fersenhebungen getestet. Es zeigte sich, dass die möglichen Fersenhebungen in der Behandlungsgruppe gegenüber der Placebogruppe nicht statistisch signifikant abnahmen.

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass weder in der Studie von Cosgrove et al. von 1994 noch in der von 1995 [8, 9] (siehe auch 5.1) in einem der Fälle eine komplette Parese der injizierten Muskulatur nachgewiesen werden konnte. Die Studie von Koman et al. (2000) [24] hat den Grad der Parese der Muskulatur durch die Behandlung mit Botulinumtoxin A über den M-response spezifiziert und eine partielle Parese der Muskulatur von 20% als Ergebnis erhalten.

5.2.1.4 Einfluss der Therapie auf die Kniestellung (Item 4+5)

Wie bereits erwähnt, wurde die Muskulatur durch die Injektion nicht soweit geschwächt, dass ein crouch gait (=Kauergang) die Folge ist, was sich im Auswertebogen durch keine Verschlechterung in Item 5 (maximale Kniestreckung im Stand) niederschlägt. Rein theoretisch wäre eine Verschlechterung bei 8 der 13 Responder möglich gewesen, da diese bereits vor Therapie den Maximalwert erreicht hatten. In der Studie von Sutherland et al. (1996) [44] kommt zum Ausdruck, dass die Schwächung der Muskulatur nicht beeinträchtigend ist, da bei den Auswertungen kaum eine Änderung der maximalen und minimalen Knieflexion im Stand verzeichnet wurde. Ebenso bemerkten Chutorian und Root (1994) [7] in ihrer Studie (siehe auch 5.1.1), dass eine Reduktion des Spitzfußganges nicht auf die Entstehung eines crouch gait oder eines Genu recurvatum zurückzuführen ist.

5.2.1.5 Einfluss der Therapie auf Variabilität der Ganggeschwindigkeit (Item 16)

In der vorliegenden Arbeit konnte nur in 2 Fällen eine Verbesserung des Items 16 (Variabilität der Ganggeschwindigkeit) erreicht werden. Ein Grund hierfür ist sicher auch,

dass bereits in 6 der 13 Fälle vor Behandlung eine Variabilität der Ganggeschwindigkeit vorhanden war. Ein ähnliches Resultat wird aber auch in der Studie von Sutherland et al. (1996) [44] aufgeführt, in der keine statistisch signifikante Änderung der Ganggeschwindigkeit festgestellt werden konnte.

5.2.2 Vergleich der Therapieerfolge bei erster und zweiter Injektion

Zu der Erkenntnis, dass wiederholte Injektionen keinen Abbruch des Therapieerfolges mit sich bringen, kamen neben dieser Arbeit auch die Studien von Baldauf et al. (1999) [1], Cosgrove et al. (1994) [8] und Watanabe et al. (1998) [46]. In der vorliegenden Studie wurde bei der Auswertung des Testes von 15 Beinen nach erster und zweiter Behandlung festgestellt, dass kein Unterschied bezüglich des Behandlungsergebnisses zwischen erster und zweiter Injektion nachgewiesen werden kann. Allerdings ist ein Nachlassen der Wirkung nach weiteren Injektionen damit nicht auszuschließen.

Mit diesem Ergebnis vergleichbar ist die Studie von Baldauf et al. (1999) [1] in der 9 Kinder zwei Injektionen Botulinumtoxin A erhielten. Die Auswertung mittels eines Fragebogens, mit dem die Eltern den Fortschritt bewerten sollten, ergab einen Fortschritt bei 8 Kindern nach erster Injektion und einen erneuten bei 7 Kindern nach zweiter Injektion.

Auf zwei mögliche limitierende Faktoren einer Langzeitanwendung von Botulinumtoxin A sollte dennoch hingewiesen werden. Zum einen besteht die Möglichkeit der Bildung von Antikörpern gegen Botulinumtoxin A, was zu sekundären Non-Respondern führt. Da häufige und hochdosierte Injektionen die Entwicklung von Antikörpern zu begünstigen scheinen, wird eine begrenzte Gesamtdosis und das Vermeiden von Injektionsintervallen < 10-12 Wochen empfohlen. [20].

Zum anderen entstehen mit zunehmendem Alter gehäuft fixierte Kontrakturen, die eine Anwendung von Botulinumtoxin A unwirksam und damit eine Langzeitbehandlung unmöglich machen können. An dieser Stelle sei aber erwähnt, dass in der Arbeit von Eames et al. (1999) [10] die Hypothese aufgestellt wurde, dass eine durch Botulinumtoxin A relaxierte Muskulatur - im Gegensatz zu einer spastischen Muskulatur - wachsen kann und dadurch die Entstehung von Kontrakturen verzögert oder sogar verhindert werden kann. Das wiederum würde eine längere Anwendung von Botulinumtoxin A möglich machen.

5.2.3 Vergleich der Therapieeffekte zwischen Hemiparese und Diparese

5.2.3.1 Unterschiede im Ergebnis des Gesamtscores

Zu der Frage, ob die Verteilung der Parese Auswirkungen auf das Therapieergebnis hat, gibt es unterschiedliche Studienergebnisse. Mit dem in dieser Studie verwendeten Auswertebogen für Videosequenzen konnte ein statistisch signifikant besseres Ansprechen auf die Behandlung mit Botulinumtoxin A der Patienten mit Hemiparese festgestellt werden. Die Kinder in dieser Studie erhielten eine Gesamtdosis zwischen 17,6-35,2 U/kg Körpergewicht DYSPORT[®] bzw. 6,2-10 U/kg Körpergewicht BOTOX[®], die bei Patienten mit Diparese unterschiedlich auf die Beine verteilt wurde. So erhielten die Kinder mit Diparese zwischen 100-300 U/Bein und die Kinder mit Hemiparese 250-500 U/Bein DYSPORT[®] bzw. die Kinder mit Diparese 64 U/Bein und die Kinder mit Hemiparese 80-120 U/Bein BOTOX[®]. Bei Kindern mit Diparese entspricht dies einer Dosis DYSPORT[®] zwischen 17,9-35,2 U/kg Körpergewicht und von 6,6 bzw. 10 U/kg Körpergewicht BOTOX[®]. Bei Kindern mit Hemiparese wurden 17,7-32,7 U/kg Körpergewicht DYSPORT[®] und 6,2 bzw. 6,7 U/kg Körpergewicht BOTOX[®] verwendet. Wie man sieht, war die Gesamtdosis bei den Kindern mit Hemiparese nur geringfügig niedriger als bei den Kindern mit Diparese, obwohl bei diesen die Dosis auf zwei Beine aufgeteilt wurde.

Im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit steht die Studie von Koman et al. (2000) [24]. In ihr konnte kein Unterschied bei den Fortschritten der Patienten mit Hemiparese (15 Patienten in der Verumgruppe) und der mit Diparese (41 Patienten in der Verumgruppe) festgestellt werden. Auch hier wurde die Dosis für die Kinder mit Diparese auf zwei Extremitäten verteilt, während die Kinder mit Hemiparese die volle Dosis für einen Körperteil erhielten. Die Dosis war allerdings niedriger als in der vorliegenden Studie, nämlich für jedes Kind 4 U/kg Körpergewicht BOTOX[®]. Die Bewertung wurde in der Studie von Koman et al. [24] mit Hilfe der Physician Rating Scale, ROM und EMG durchgeführt.

Ebenso postuliert die Studie von Zelnik et al. (1997) [50] eine Unabhängigkeit des Behandlungserfolges von der Verteilung der Parese. In dieser Studie wurden 14 Kinder zwischen 3 und 8,5 Jahren (6 mit Hemiparese und 8 mit Diparese) mit 4,0-6,8 U/kg Körpergewicht BOTOX[®] behandelt. Bei Patienten mit Diparese wurde die Dosis wieder

aufgeteilt, allerdings wurde bei 5 Kindern die Injektionsmenge zusätzlich auf zwei Termine verteilt. Der Therapieerfolg wurde mit Hilfe des passiven ROM, eines Gangscores und eines Effektivitätsscores erfasst.

Mit der Frage der Therapieauswirkung bei Hemiparese und Diparese hat sich auch die Studie von Siebel et al. (1999) [42] beschäftigt. Es wurden 20 Kinder mit Hemiparese und 43 Kinder mit Diparese im Alter zwischen 3,1 und 11,5 Jahren bis zu dreimal mit 20-45 U/kg Körpergewicht DYSPORT[®] behandelt. Dabei erhielten alle Kinder unabhängig von der Verteilung der Parese zwischen 120-250 U/Bein DYSPORT[®]. Bei den Untersuchungen, die einen Fragebogen für Eltern/Betreuer, den ROM der Fußgelenke und der Knie, die kinematischen Parameter der Hüfte und Knie in der Sagittalebene und die Zeit-Weg-Parameter enthielten, fanden sich keine Unterschiede im Ansprechen der Therapie zwischen Patienten mit Hemiparese und Patienten mit Diparese. Lediglich bei der kinematischen Ganganalyse des Fußgelenkes konnte bei den Parametern initialer Fuß-Bodenkontakt und maximale Dorsalflexion in der Stand- und Schwungphase ein statistisch signifikanter Behandlungserfolg der Patienten mit Diparese gezeigt werden. Für Patienten mit Hemiparese war dies nicht möglich.

Eine Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien könnte die Tatsache sein, dass die Dosierung in den einzelnen Studien recht unterschiedlich gehandhabt wurde. In der Studie von Siebel et al. [42] wurde in die behandelten Muskeln immer dieselbe Dosis an Botulinumtoxin A injiziert, unabhängig davon, ob eine Hemiparese oder Diparese vorlag. In anderen Studien [24, 50] wurde von einer Dosierung pro kg Körpergewicht ausgegangen, die bei Hemiparesen für eine Extremität zur Verfügung stand und bei Diparesen auf die Extremitäten aufgeteilt wurde. Da bei den in der vorliegenden Studie ausgewerteten Behandlungen die Dosierung individuell gehandhabt wurde, überschneidet sich das Intervall der Dosis pro Bein für die Kinder mit Hemiparese mit dem für die Kinder mit Diparese, obwohl man grundsätzlich von einer Gesamtdosis ausging, die bei Kindern mit Diparese aufgeteilt wurde.

Ein weiterer nicht zu unterschätzender Grund für die unterschiedlichen Studienergebnisse könnte sein, dass in anderen Studien auch vom Gehen unabhängige Parameter (z. B. ROM, EMG) zur Ergebnisdokumentation verwendet wurden. Bei Ergebnisdokumentationen, die sich nur auf das Gehen beziehen (z. B. Auswertebogen für Videoaufnahmen), spielen immer beide Beine eine Rolle. Die Kinder mit Hemiparese scheinen in

der vorliegenden Studie die Reduktion der Spastik im betroffenen Bein durch die Behandlung mit Botulinumtoxin A besser im Gangbild umsetzen zu können.

5.2.3.2 Unterschiede im Ergebnis bei den Items 2 und 6

Die Ergebnisse der Studie von Siebel et al. (1999) [42], wonach sich bei Patienten mit Diparese die maximale Dorsalflexion in Stand- und Schwungphase statistisch signifikant gebessert hat und bei Patienten mit Hemiparese nicht, stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Arbeit, in der die Veränderungen bei Item 2 (Fußposition in der Standphase) und Item 6 (Fersenbewegung in der späten Standphase) bei den Patienten mit Hemiparese im Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant ($\alpha=0,004$) besser waren als bei den Patienten mit Diparese. Bezüglich der anderen Parametern wurden - wie auch in der Studie von Siebel. et al. (1999) [42] - keine Unterschiede im Ansprechen auf die Behandlung zwischen Patienten mit Hemiparese und Diparese festgestellt.

5.2.4 Vergleich der Therapieeffekte bei unterschiedlichem Alter zu Therapiebeginn

In Übereinstimmung mit einigen anderen konnte auch in der vorliegenden Studie keine Abhängigkeit des Therapieerfolges vom Alter bei der ersten Behandlung festgestellt werden. Einschränkend sei erwähnt, dass der Aussagewert dieser Arbeit zu diesem Punkt, durch die niedrige Fallzahl besonders in der Altersgruppe >6 Jahre (vgl. Abb. 2), eingeschränkt ist.

In der vorliegenden Studie wurden Kinder zwischen 1 und 9 Jahren mit Botulinumtoxin A behandelt und anhand des Auswertebogens für Videobänder untersucht. Es konnte kein Unterschied im Behandlungserfolg zwischen den Altersgruppen 0-4 Jahre und 4-6 Jahre und ebenso kein Unterschied im Behandlungserfolg zwischen den Altersgruppen 4-6 Jahre und >6 Jahre mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes festgestellt werden.

In der Studie von Koman et al. (2000) [24] wurden 56 Kinder zwischen 2 und 16 Jahren mit Botulinumtoxin A behandelt. Es konnte auch hier keine Beziehung zwischen den Fortschritten beim Gehen und dem Alter des Patienten festgestellt werden, wenn man von fixierten Kontrakturen absieht, deren Auftreten mit zunehmendem Alter wahrscheinlicher wird.

Auch in der Studie von Zelnik et al. (1997) [50] konnte aus den Untersuchungsergebnissen (ROM, Gangscore, Effektivitätsscore) der mit Botulinumtoxin A behandelten Kinder, die zwischen 3 und 8,5 Jahre alt waren, keine Auswirkung des Alters auf den Therapieerfolg abgeleitet werden.

Im Gegensatz zu den eben angeführten Studien wird in der Studie von Cosgrove et al. (1994) [8] eine Begrenzung des Therapieerfolges bei älteren Kindern festgestellt, was auf vorhandene Kontrakturen zurückgeführt wird. Die begrenzte Wirkung wurde in dieser Studie dadurch festgestellt, dass mit zunehmendem Alter bei Therapie kein Zuwachs der passiven und der maximalen Dorsalflexion im Sprunggelenk beim Gehen mehr verzeichnet werden konnte. Die behandelten Kinder waren zwischen 2 und 8 Jahre alt. Auch in der Studie von 1995 konnte Cosgrove [9] feststellen, dass die Zunahme der maximalen Dorsalflexion des Fußes durch die Behandlung vom Alter der Kinder abhängig ist. Deshalb stellte er das Alter <6 Jahre, insbesondere zwischen 2 und 3 Jahren, als das für die Therapie des Spitzfußes mit Botulinumtoxin A optimale Alter heraus.

5.2.5 Langzeitverlauf

In der vorliegenden Studie ist ein Kind fünfmal und ein anderes Kind viermal mit Botulinumtoxin A behandelt worden und beide zeigten rezidivierend gutes Ansprechen. Ebenso wird in der Studie von Cosgrove et al. (1994) [8] beschrieben, dass viele wiederholte Injektionen ohne einen Verlust des Ansprechens durchgeführt werden konnten. In der Studie von Watanabe et al. (1998) [46] erhielt ein Kind sechs und ein anderes Kind vier Behandlungen mit jeweils demselben Erfolg wie bei erster Injektion. In diesen drei Studien ist demnach bei wiederholter Therapie immer wieder ein Ansprechen dokumentierbar.

Aber auch die Reversibilität der Wirkung ist anhand der Abbildungen 6 + 7 gut nachzuvollziehen.

5.3 Beginn und Dauer der Wirkung von Botulinumtoxin A

Da die ausgewerteten Videoaufnahmen im Rahmen von Nachuntersuchungen frühestens 2 Wochen nach der Injektion entstanden, kann in der vorliegenden Arbeit ein Eintreten der Wirkung erst ab diesem Zeitpunkt dokumentiert werden. Bei einigen Kindern fanden die Videoaufnahmen erst bis zu 8 Wochen nach Injektion statt. Auch hier konnte eine Scoreverbesserung festgestellt werden. Derzeit gibt es einige Studien, die sich unter anderem mit den Fragestellungen Beginn der Wirkung, Maximum der Wirkung und das Anhalten des therapeutischen Effektes bei Behandlung mit Botulinumtoxin A beschäftigt haben und dabei unterschiedliche Evaluationsmethoden angewendet haben. Im Folgenden werden kurz einige dieser Studien und ihre Ergebnisse aufgeführt (siehe auch Tab. 6).

Heinen et al [18] haben in ihrer Arbeit über die Behandlung des Spitzfußes im Kindesalter mit Botulinumtoxin A einen Wirkungseintritt zwischen dem 3. und 10. Tag nach Injektion und ein durchschnittliches Anhalten der Wirkung zwischen 3-6 Monaten postuliert. Dies hat sich in einigen anderen Studien auch so nachvollziehen lassen.

Die Studie von Chutorian und Root (1994) [7] zeigt einen Eintritt der Wirkung nach wenigen Tagen und ein Anhalten über 2-4 Monate. Der Effekt der Therapie wurde hier an 7 Patienten, die mit 4 U/kg Körpergewicht BOTOX[®] behandelt wurden, mit Hilfe der Physician Rating Scale nachgewiesen. In einer Studie von Cosgrove et al. (1994) [8] wurden 26 Kinder (2-17 Jahre) mit spastischer Zerebralparese mit 5-28 U/kg Körpergewicht DYSPORT[®] und somit einer Gesamtdosis von 100-400 U/Kind DYSPORT[®] behandelt. Dabei trat nach 1-4 Tagen eine Abnahme des Muskeltonus auf. Sie hatte ihr Maximum nach 2 Wochen und hielt zwischen 6 und 16 Wochen an.

In einer weiteren Studie von Cosgrove (1995) [9] wurden 105 Kindern mit Zerebralparese (mittleres Alter 6 Jahre) mit Botulinumtoxin A behandelt. Hier wurde ein Eintreten eines therapeutischen Effektes, der mit Hilfe elektrischer Winkelmessung bestimmt wurde, nach 12 bis 72 Stunden dokumentiert. Eine Abnahme des Muskeltonus wurde bei 94% der Kinder festgestellt, wobei aber nie komplette Paresen auftraten. Die positive Wirkung des reduzierten Muskeltonus hielt zwischen 6 und 26 Wochen.

In einer Studie von Watanabe et al. (1998) [46] wurden 13 Patienten (5 - 61 Jahre) mit Spastiken unterschiedlicher Ursachen mit einer mittleren Gesamtdosis DYSPORT[®] von

177,3 U bei Kindern und von 230 U bei Erwachsenen in den oberen Extremitäten und von 269 U in den unteren Extremitäten behandelt. Für jeden Patienten wurde ein Behandlungsziel festgelegt, welches von 10 der 13 Patienten erreicht wurde. Der Behandlungserfolg hielt im Mittel drei Monate an, wobei zu bemerken ist, dass bei den Patienten mit Zerebralparese eine länger anhaltende Wirkung zu verzeichnen war. Bei einem Patienten mit Zerebralparese war über den Beobachtungszeitraum von 14 Monaten keine wiederholte Injektion erforderlich.

In einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie, in die 106 Kinder zwischen 2 und 16 Jahren mit Hemiparese oder Diparese aufgrund einer Zerebralparese eingeschlossen waren, hat Koman et al. (2000) [24] 51 Kinder mit 4 U/kg Körpergewicht BOTOX[®] behandelt. Dabei hatten 31 dieser 51 Kinder, das sind 61%, eine Verbesserung im Physician Rating Scale-Score, die vor allem auf eine Verbesserung des Gangbildes und eine verbesserte Fußposition zurückzuführen war. Das verbesserte Gangbild hielt mindestens 8 Wochen an.

Insgesamt 14 Kinder (3-8 Jahre) mit einer dynamischen Kontraktur des M. gastrocnemius und soleus aufgrund einer Zerebralparese wurden in einer Studie von Zelnik et al. (1997) [50] mit 4-6,8 U/kg Körpergewicht Botulinumtoxin A behandelt. Bei 9 der 14 Kinder konnte anhand eines Bewertungsbogens, der von Eltern, Therapeuten und Ärzten ausgefüllt wurde, ein positiver Effekt der Therapie nachgewiesen werden. Dieser trat spätestens nach einer Woche auf und hielt im Mittel 6,7 Monate (4-9 Monate) an.

Wong (1998) [49] beschreibt in ihrer Studie ein Eintreten der Wirkung nach spätestens 72 Stunden, mit einem Maximum nach 1-2 Wochen und ein Anhalten der Wirkung von 3-10 Monaten. Das Eintreten und die Dauer der Wirkung wurden hier von den Patienten selbst oder deren Eltern dokumentiert. In dieser Studie wurden 17 Kinder (2-14 Jahre) mit spastischer Zerebralparese mit einer Gesamtdosis von 6 U/kg Körpergewicht behandelt.

Mit Hilfe der Ganganalyse wurden 15 Kinder, die mit Botulinumtoxin A behandelt wurden, in der Studie von Eyssen et al. (1999) [12] nachuntersucht. Ein Anhalten des Therapieerfolges, der vor allem in einer Verbesserung der Dorsalflexion des Sprunggelenkes bestand, konnte zwischen 4 und >21 Monaten dokumentiert werden.

Die Verbesserung der Dorsalextension in der Stand- und Schwungphase hielt in einer

Studie von Siebel et al. (1999) [42] 12-18 Wochen an. Diese Studie wurde mit 63 Patienten (3-11 Jahre) mit spastischer Hemiparese oder Diparese aufgrund einer Zerebralparese durchgeführt, die mit 20-45 U/kg Körpergewicht Botulinumtoxin A behandelt wurden.

In einer Studie von Mousny et al. (1999) [34] wurden 10 Kinder (4-12 Jahre) mit 2 U/kg Körpergewicht/Extremität BOTOX[®] behandelt. Der Erfolg trat nach 3-10 Tagen ein und hielt zwischen 3 und 6 Monaten an.

Studie	Patienten/ Alter	Therapie	Beginn	maximale Wirkung	Dauer
Heinen et al. [18]		Botulinumtoxin A	3-10 Tage		3-6 Monate
Chutorian und Root (1994) [7]	16 Kinder	4U/kg Körpergewicht BOTOX [®]	wenige Tage		2-4 Monate
Cosgrove et al. (1994) [8]	26 Kinder (2-17 Jahre)	5-28 U/kg Körperge- wicht DYSPORT [®]	1-4 Tage	2 Wochen	6-16 Wo- chen
Cosgrove (1995) [9]	105 Kinder	Botulinumtoxin A	12-72 Stunden		6-26 Wo- chen
Watanabe et al. (1998) [46]	13 Patienten (5-61 Jahre)	DYSPORT [®] Kinder: 177,3 U Erw.: obere Extremität: 230 U untere Extremität: 269 U			Mittelwert: 3 Monate (CP länger)
Koman et al. (2000) [24]	51 Kinder (2-16 Jahre)	4 U/kg Körpergewicht BOTOX [®]			≥ 8 Wochen
Zelnik et al. (1997) [50]	9 Kinder (3-8 Jahre)	4-6,8 U/kg Körperge- wicht Botulinumtoxin A	≤ 1 Wo- che		6,7 Monate (4-9 Monate)
Wong (1998) [49]	17 Kinder (2-14 Jahre)	6 U/kg Körpergewicht BOTOX [®]	≤ 72 Stunden	1-2 Wochen	3-10 Monate
Eyssen et al. (1999) [12]	15 Kinder (3-8 Jahre)				4->21 Mona- te
Siebel et al. (1999) [42]	63 Kinder (3-11 Jahre)	20-45 U/kg Körperge- wicht Botulinumtoxin A			12-18 Wo- chen
Mousny et al. (1999) [34]	10 Kinder (4-12 Jahre)	2 U/kg Körpergewicht/ Extremität BOTOX [®]	nach 3-10 Tagen		3-6 Monate

Tabelle 6: Übersicht: Wirkungseintritt und -dauer der Therapie mit Botulinumtoxin A in verschiedenen Studien

5.4 Auftreten von Nebenwirkungen

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Nebenwirkungen der Behandlung zwar nicht eingehend erfasst, dennoch soll an dieser Stelle auf die Ergebnisse anderer Studien eingegangen werden.

Bis jetzt sind keine ernsthaften unerwünschten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Botulinumtoxin A dokumentiert und publiziert worden. Dennoch sind in verschiedenen Studien einige kleinere Nebenwirkungen beschrieben, die im Folgenden aufgeführt werden. In der Studie von Heinen et al. [18] sind folgende möglichen Nebenwirkungen aufgeführt, die im Normalfall in einem Zeitraum von zwei Wochen nach der Injektion nachlassen und verschwinden:

- Augenmuskelparese – Doppelbilder,
- Ptosis,
- Schluckstörung – Aspirationsgefahr,
- Blasenleerungsstörung,
- Obstipation,
- generalisierte Muskelschwäche,
- Hämatom an der Injektionsstelle.

Im Folgenden sind einige im Rahmen von Studien gemachten Erfahrungen mit den Nebenwirkungen von Botulinumtoxin A aufgeführt. In der Studie von Cosgrove et al. [8] konnten bei 26 Kindern zwischen 2 und 17 Jahren mit einer Dosis von 5-28 U/kg Körpergewicht DYSPORT[®] keinerlei systemischen Nebenwirkungen und keine systemische Toxizität nachgewiesen werden.

Ebenfalls keine systemischen Nebenwirkungen konnten in der Studie von Cosgrove (1995) [9] gefunden werden, in die 105 Kinder mit einem mittleren Alter von 6 Jahren eingebunden waren.

Keine systemischen oder generalisierten Nebenwirkungen traten auch in der placebokontrollierten Doppelblindstudie von Koman et al. (1994) [23] auf, in der eine Dosis von 1 U/kg Körpergewicht/Bein BAT-A verwendet wurde. In dieser Studie wurden die Nebenwirkungen der Verum- und der Placebogruppe gegenübergestellt.

Dabei traten in der Verum- sowie in der Placebogruppe bei 3 der 6 Patienten Schmerzen an der Injektionsstelle auf. In der Placebogruppe waren noch zusätzlich 2 der 6 Kinder unsicher beim Gehen, bei einem trat Erschöpfung ein und bei einem Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen dauerten im Allgemeinen 1-2 Tage.

Auch in der placebokontrollierten Doppelblindstudie von Koman et al. (2000) [24], in die 145 Patienten, die mit 4 U/kg Körpergewicht BOTOX[®] behandelt wurden, einge-

schlossen waren, wurden keine ernsthaften Nebenwirkungen erfasst. Leichte bis mäßige Nebenwirkungen traten bei 17% (12 von 72) der Verumgruppe und bei 4% (4 von 73) der Placebogruppe auf. Die Nebenwirkungen waren im Einzelnen wie folgt verteilt. Bei je zwei Patienten der Verumgruppe traten die Nebenwirkungen Schwäche des Beines, Schmerzen des Beines und Fallneigung auf, letzteres auch einmal in der Placebogruppe. Je einmal in der Verumgruppe traten Erschöpfung, unsicherer Gang, Übelkeit, Instabilität des Fußgelenkes, Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Kribbelsensationen am Rücken, Kallusbildung am Fuß und Inkontinenz auf. In der Placebogruppe traten einmal Fieber und einmal Knieschmerzen auf.

In einer weiteren placebokontrollierten Doppelblindstudie von Sutherland (1999) [45], wurden 10 von 20 Kindern mit 4 U/kg Körpergewicht Botulinumtoxin A ohne Auftreten von Nebenwirkungen behandelt.

Von 14 Kindern mit spastischer Zerebralparese, die mit 4,0-6,8 U/kg Körpergewicht BOTOX[®] behandelt wurden, traten in einer Studie von Zelnik et al. (1997) [50] bei 6 Kindern eine leichte schlaffe Parese ein, die in vermehrten Stürzen und Ermüdung beim Gehen zum Ausdruck kam. Bei 2 Kindern traten Muskelschmerzen auf. Bei einem Kind kam es 4 Tage nach Injektion zu grippalen Symptomen mit Fieber über 39,5°C, wobei hier der Zusammenhang mit der Behandlung als äußerst fraglich angegeben wird. Bei 17 mit 6 U/kg Körpergewicht Botulinumtoxin A behandelten Kindern der Studie von Wong (1997) [49] konnten nur bei wenigen Nebenwirkungen in Form von vorübergehenden Schmerzen an der Injektionsstelle dokumentiert werden. Ebenfalls Schmerzen an der Injektionsstelle und ein Hämatom hatten 2 von 9 Kindern, die mit 5 U/kg Körpergewicht/Bein BOTOX[®] behandelt wurden, in der Studie von Baldauf (1999) [1].

Wie aus den aufgeführten Beispielen ersichtlich, sind durch die adäquate Behandlung mit Botulinumtoxin A keine ernsthaften Nebenwirkungen zu erwarten.

Die Nebenwirkungen beschränken sich in den meisten Fällen auf lokale Folgen nach der Injektion. In seltenen Fällen ist eine über das gewünschte Maß eingetretene Folge des Botulinumtoxin A beobachtet worden, z. B. als Folge von lokalen Lähmungserscheinungen. Eine zentrale Wirkung von Botulinumtoxin A ist, wie auch aus den bereits in der Einleitung (unter 2.2) erwähnten Gründen zu erwarten war, nicht beobachtet worden.

5.5 Ausblick

Ein großer Vorteil des in der vorliegenden Arbeit ausführlich untersuchten Auswertebogens für Videosequenzen ist, dass er in einem breiten Rahmen einsetzbar ist. Er setzt technisch lediglich eine Kamera und einen für das Filmen des Gehens genügend großen Raum voraus. Der zeitliche Aufwand für das Filmen des Gehens beträgt, abhängig von der Kooperationsbereitschaft des Kindes, ca. $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ Stunde und die Auswertung des Bogens, je nach Übung des Auswerters ca. 10 Minuten. Daher ist der Auswertebogen für Videosequenzen eine kostengünstige, örtlich wenig gebundene und in relativ geringem Zeitaufwand durchführbare Evaluationsmethode für Therapien der Störungen des Gangbildes. Nicht nur verschiedene Arten von Gangstörungen, sondern auch verschiedenen Therapien können mit Hilfe des Auswertebogens für Videosequenzen evaluiert werden. Bereits in der Einleitung der Arbeit wurde beispielsweise die Physiotherapie als wichtige unterstützende Therapie für die verschiedensten Behandlungsregime herausgestellt. Der positive Effekt der Physiotherapie auf das Gangbild eines Patienten würde sich demnach ebenfalls mit dem Auswertebogen für Videosequenzen objektiv dokumentieren lassen.

Inwiefern ein Behandlungserfolg von der mental-kognitive Entwicklung des Kindes abhängig ist, kann allerdings mit Hilfe des Auswertebogens für Videosequenzen ebenso wie eine Abhängigkeit des Therapieerfolges von der Kooperationsfähigkeit von Patient und Eltern nicht erfasst werden. Auch in den erwähnten Studien wurden diese Zusammenhänge nicht untersucht.

6 Zusammenfassung

Botulinumtoxin A hat in den letzten Jahren als Therapeutikum in den verschiedensten Bereichen der Medizin an Bedeutung dazu gewonnen. In 13 Studien mit insgesamt 320 Kindern und Jugendlichen mit spastischen Bewegungsstörungen haben sich vor allem die Gangstörungen durch Spitzfußstellung, der Adduktorenspasmus und fokale motorische Bewegungsstörungen bei spastischen Bewegungsstörungen als Behandlungsindikationen bei der spastischen Zerebralparese herausgestellt.

In der vorliegenden Studie wurden zerebralparetische Kinder im Alter zwischen 1 und 9 Jahren mit einem spastischen Spitzfuß, die mit Botulinumtoxin A behandelt wurden, mit Hilfe eines Auswertebogens für Videosequenzen, blind bezüglich des Behandlungsstatus, evaluiert. Aus den 16 Items wurden 11 zu einem Score addiert.

Mit Hilfe dieses Scores konnte ein Therapieerfolg bei 17 von 25 Erstbehandlungen ($\alpha=0,013$) nachgewiesen werden. Die Items 2 (Fußposition in der Standphase), 3 (Fersenkontakt bei Gewichtsübernahme), 6 (Fersenbewegung in der späten Standphase) und 9 (Footclearance in der Mitte der Schwungphase) sprachen besonders gut auf die Therapie an. Damit haben sich in dieser Arbeit, wie in einigen anderen Studien auch, eine Stabilisierung in der Standphase und eine erleichterte Schwungphase jeweils durch Abnahme des Spitzfußes als ein besonderer Nutzen der Therapie mit Botulinumtoxin A herausgestellt.

Die Wiederholbarkeit der Therapie mit Botulinumtoxin A zeigt sich in dieser Studie dadurch, dass keine unterschiedlichen Therapieerfolge zwischen erster und zweiter Injektion nachgewiesen werden konnten. Anhand der zwei in dieser Studie gezeigten Langzeitverläufe ist zusätzlich die Reversibilität der Wirkung gut nachzuvollziehen.

Im Gegensatz zu einigen anderen Studien, konnte in der vorliegenden Arbeit ein besserer Behandlungserfolg der Patienten mit Hemiparese im Vergleich zu den Patienten mit Diparese nachgewiesen werden. Das kommt sowohl im Score ($\alpha=0,034$) als auch bei den Items 2 (Fußposition in der Standphase) und 6 (Fersenbewegung in der späten Standphase) (je $\alpha=0,004$) zum Ausdruck.

Obwohl sich in der vorliegenden Studie eine Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom Alter des Patienten nicht festgestellt werden konnte, ist eine frühe Behandlung (möglichst vor dem 6. Lebensjahr) zu empfehlen, denn ein Einsatz in der frühen Kindheit

scheint sich positiv auf das Längenwachstum der Muskulatur und damit protektiv auf die Entstehung von Kontrakturen auszuwirken. Zudem kann bei früher Therapie die größere motorische Lernfähigkeit jüngerer Kinder genutzt werden.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Baldauf A., Wissel J., Müller J., Ung S. C., Sojer M., Stöckl B., Frischhut B., Haberfellner H., Nidayisaba J. P., Poewe W. (1999) Changes in dynamic electromyographic-recording following repetitive botulinum toxin treatment in dynamic equinus gait due to cerebral palsy. *Gait & Posture* 10: 73
- [2] Barwood S., Bailieu Ch., Brereton K., Low J., Natrass G., Graham H. K. (2000) Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 2, 2:116-121
- [3] Bax M. C. O. (1964) Terminology and Classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 6:295-307
- [4] Bohannon R. W., Smith M. B. (1987) Interrater Reliability of a Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity. *Phys Ther* 67:206-207
- [5] Boyd R., Graham H. K. (1997) Botulinumtoxin in der Therapie von Kindern mit Zerebralparese: Indikationen und Ergebnisse. *Eur J Neurol*, 4 (Suppl 2):15-22
- [6] deBruin H., Russell D. J., Latter J. E. et al. (1982) Angle-angle diagrams in monitoring and quantification of gait patterns for children with cerebral palsy. *Am J Phys Med* 61:176-192
- [7] Chutorian A. M., Root L. (1994) Management of Spasticity in Children with Botulinum-A Toxin. *Int Pediatr*; 9 (Suppl 1):35-43
- [8] Cosgrove A. P., Corry I. S., Graham H. K. (1994) Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy: *Dev Med Child Neurol* 36:386-396
- [9] Cosgrove A. P. (1995) Botulinum toxin in the management of cerebral palsy. *Eur J Neurol* 2:73-80
- [10] Eames N.W., Baker R., Hill N., Graham H. K., Taylor T., Cosgrove A. (1999) The effect of Botulinum Toxin A on gastrocnemius length – magnitude and duration of response. *Dev Med Child Neurol* 41:226-232
- [11] Eastlack M. E., Arvidson J., Snyder-Mackler L., Danoff J. V., McGarvey C. L. (1991) Interrater Reliability of Videotaped Observational Gait-Analysis Assessments. *Phys Ther* 71, No. 6:465-472

- [12] Eyssen M., Molenaers G., Desloovere K., De Cock P. (1999) Equinovarus deformity of the foot in cerebral palsy Botulinum Toxin A - infiltration including M. tibialis posterior. Clinical and gait analysis results. *Gait & Posture* 10:74
- [13] Gage J. R. (1991) *Gait Analysis in Cerebral Palsy*. Clinics in Developmental Medicine No.121 Mac Keith Press; Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford; Cambridge University Press, New York
- [14] Goodkin R., Diller L. (1973) Reliability among physical therapists in diagnosis and treatment of gait deviations in hemiplegics. *Percept Mot Skills* 37:727-734
- [15] Graham H. K., Aoki K. R., Autti-Ramo I., Boyd R. N., Delegado M R., Gaebler-Spira D. J., Gormely M.E., Guyer B.M., Heinen F., Holton A. F., Matthews D., Molenaers G., Motta F., Riuz P. J. G., Wissel J. (2000) Recommendation for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait & Posture* 11:67-79
- [16] Hagberg B., Hagberg G., Olow I. (1975) The changing panorama of cerebral palsy in Sweden 1954-1970. *Acta Paediat Scand*. 64:259-264
- [17] Heinen F., Mall V., Wissel J., Bernius P., Stücker R., Linder M., Philipson A., Korinthenberg R. (1997) Botulinum-Toxin A - Neue Möglichkeiten in der Behandlung spastischer Bewegungsstörungen. *Monatszeitsch Kinderheilkd* 145:1088-1092
- [18] Heinen F., Kirschner J., Mall V., Berweck S., Petersen H., Korinthenberg R., Michaelis U., Stein S., Behandlung des Pes equinus im Kindesalter mit Botulinumtoxin A: Theorie – Praxis – Checkliste. Hoffmann-Verlag Mainz:1-25
- [19] Heinen F., Berweck S. (2000) Botulinumtoxin A in der Behandlung von Kindern mit einer Cerebralparese: Ergebnisse – Evaluation - Evidenz. 8. Dattelner Neuropädiatrisches Kolloquium: 1-8
- [20] Hermann J., Mall V., Bigalke H., Geth K., Korinthenberg R., Heinen F. (2000) Secondary non-response due to development of neutralising antibodies to botulinum toxin A during treatment of children with cerebral palsy. *Neuropediatrics* 31 (6) 333-334
- [21] Kälin R. (1997) Zerebralparese.
<http://homepage.swissonline.ch/renekaelin/CP.html>

- [22] Kirschner J., Berweck S., Mall V., Korinthenberg R., Heinen F. (2001) Botulinum toxin treatment in cerebral palsy: evidence for a new treatmentoption. *J Neurol* 248 Suppl 1:28-30
- [23] Koman L. A., Mooney J.F., Smith B. P., Goodman A., Mulvaney T. (1994) Management of Spasticity in Cerebral Palsy with Botulinum-A Toxin: Report of a Preliminary, Randomized, Double-Blind Trial. *J Pediatr Orthop* Vol. 14, No. 3:299-303
- [24] Koman L. A., Mooney J. F., Smith B. P., Walker F., Leon J. M., BOTOX Study Group (2000) Botulinum Toxin Type A Neuromuscular Blockade in the Treatment of Lower Extremity Spasticity in Cerebral Palsy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr Orthop* 20:108-115
- [25] Kopf A., Pawelka S., Kranzl A. (1998) Klinische Ganganalyse - Methoden, Limitationen und Anwendungsmöglichkeiten. *Acta Med. Austriaca*, 25:27-32
- [26] Korinthenberg R., Heinen F., Mall V., Fallhand R., Kirschner J., Michaelis U., Stein S., Riedel M. Multizentrische standardisierte Therapieevaluation bei der Behandlung des Adduktorenspasmus mit Botulinum Toxin A (Dysport®) bei Kindern- Leitfaden für Physiotherapeuten. *GMFM Manual*
- [27] Krebs D. E., Edelstein J. E., Fishman S. (1985) Reliability of Observational Kinematic Gait Analysis. *Phys Ther* 65, No. 7: 1027-1033
- [28] Kreyden O. P., Geiges M. L., Boeni R., Burg G. (2000) Botulinumtoxin: Vom Gift zum Medikament. Ein historischer Rueckblick. *Hautarzt*, 51, 10: 733-737
- [29] MacKeith R. C., Mackenzie I. C. K., Polani P. E. (1959) Definition of Cerebral Palsy. *Cerebral Palsy Bulletin* 5, 1959, No. 6:23
- [30] Mall V., Heinen F., Linder M., Philipsen A., Korinthenberg R. (1997) Treatment of cerebral palsy with botulinum toxin A : functional benefit and reduction of disability. *Pediatr Rehabil*, 1 (4): 235-237
- [31] Mall V., Heinen F., Kirschner J., Lindner M. Stein S., Michaelis U., Bernius P., Lane M. Korinthenberg R. Evaluation of botulinum toxin A therapy in children with adductor spasm by grossmotor function measures. *J of Child Neurol*, 15 (4): 214-217

- [32] Meythaler J. M., Guin-Renfroe S., Law C., Grabb P., Hadley M. N. (2001) Continuously infused intrathecal baclofen over 12 months for spastic hypertonia in adolescents and adults with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehab* 82, 2:155-161
- [33] Michaelis R., Edebol-Tysk K. (1998) New aetiopathological and nosological aspects of cerebral palsy syndromes *Giorn. Neuropsich. Età Evol. (Suppl. 4):*25-30
- [34] Mousny M., Allington N. (1999) Botulinum A in the treatment of equinus dynamic spasticity in children with cerebral palsy. Preliminary study. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*, 85, 2:156-163
- [35] Molenaers G., Desloovere K., Jonkers I., Glorieux F., DeCock P., Leuven K. U. (1999) The effect of multilevel botulinum toxin A treatment combined with short leg casting and orthotic management of the gait of CP children, *Gait & Posture* 10:74
- [36] Naumann M., Hefter H., Heinen F. (1998) BOTULINUMTOXIN – Wirkprinzip und klinische Anwendung. UNI-MED Verlag Science 1. Auflage:12-82
- [37] Palisano R. J., Haley S. M., Brown D. A. (1993) Goal Attainment Scaling as a Measure of Change in Infants with Motor Delays. *Phys Ther*; 72:462,437
- [38] Palisano R. J. (1993) Validity of Goal Attainment Scaling in Infants With Motor Delay. *Phys Ther*, 73:651-660
- [39] Rosenbaum D., Sensi S., Hafkemeier U., Oberwittler C., Young P. (1999) Botulinum toxin A in the treatment of spastic equinus feet, clinical electromyographic and functional results. *Gait & Posture* 10:75
- [40] Russel D., Rosenbaum P., Gowland C., Hardy S., Lane M., Plews N., McGavin H., Cadman D., Arvis S. (1993) Gross motor function measure manual. 2nd Edition, Hamilton, Ontario, Canada
- [41] Samson-Fang L., Gooch J., Norlin C. (2000) Intrathecal baclofen with drawal simulating neuroepileptic malignant syndrome in a child with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 42, 8:561-565
- [42] Siebel A., Metaxiotis D., Pappas A., Döderlein L. (1999) Botulinum Toxin A treatment in CP equinus feet - is there a difference between hemiplegic and diplegic children? *Gait & Posture* 10:75

- [43] Straßburg H.-M., Dacheneder W., Kreß W. (2000) Entwicklungsstörungen bei Kindern – Grundlagen der interdisziplinären Betreuung. Urban & Fischer Verlag 2. Auflage:249-261
- [44] Sutherland D. H., Kaufman K. R., Wyatt M. P., Chambers H. G. (1996) Injection of botulinum A toxin into the gastrocnemius muscle of patients with cerebral palsy: a 3-dimensional motion analysis study. *Gait & Posture* 4:269-279
- [45] Sutherland D. H., Kaufman K. R., Wyatt M. P., Chambers H. G., Mubarak S. J. (1999) Double-Blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait & Posture* 10:1-9
- [46] Watanabe Y., Bakheit A. M. O., McLellan C. L. (1998) A study of the effectiveness of botulinum toxin type A (Dysport) in the management of muscle spasticity. *Disability and Rehabilitation*, 20, 2:62-65
- [47] Will M., Häußler M., Straßburg H. M., Naumann M. (2000) Einfache videogestützte Ganganalyse beim spastischen Spitzfuß. *Monatszeitsch Kinderheilkd*, 150:316-323
- [48] Wissel J., Müller J., Dressnandt J., Heinen F., Naumann M., Topka H., Poewe W. (2000) Management of spasticity associated pain with botulinum toxin A. *J Pain Symptom Manage*, 20:44-49
- [49] Wong V. (1998) Use of Botulinum Toxin Injection in 17 Children With Spastic Cerebral Palsy. *Pediatr Neurol*, 18:124-131
- [50] Zelnik N., Giladi N., Goikhman I., Keren G., Moris R., Honigman S. (1997) The role of botulinum toxin in the treatment of lower limb spasticity in children with cerebral palsy – a pilot study. *Isr J Med Sci*, 33:129-133

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Dr. M. Häußler und Herrn Prof. Dr. H. M. Straßburg für die Bereitstellung des Themas. Herrn Dr. Häußler möchte ich ein besonders herzliches Dankeschön dafür sagen, dass er mir immer sowohl als Ansprechpartner zur Verfügung stand als mich auch mit Rat unterstützte. Herrn Prof. Dr. Straßburg möchte ich für die rasche Korrektur und die konstruktive Kritik herzlich danken. Des Weiteren möchte ich allen Mitarbeitern des Frühdiagnosezentrums der Universität Würzburg danken, die immer sehr nett zu mir waren und jederzeit gerne geholfen haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Studium nicht nur finanziell ermöglichten, sondern mit Interesse verfolgten und jederzeit mit Aufmunterungen, Rat und Tat zur Seite standen. Ohne sie wäre ich niemals, was ich heute bin.

Ein liebevoller Dank gilt auch meinem Mann, der mich immer wieder ermunterte und im Kampf gegen den Computer unterstützte.

Auch meinen drei Geschwistern und deren Freunden sei für alle Hilfe und alles Verständnis herzlich gedankt.

Nicht vergessen möchte ich alle meine Freunde und Kommilitonen besonders Michael Schwab, Manuela Faltin, Andreas Ebel-Michael, Daniela Eyrich, Stefan Schwarz, Michael Schwarz und Maro Ritter. Ohne sie hätte das Studium nur halb so viel Spaß gemacht.

Zum Abschluss möchte ich noch einen Menschen erwähnen, der leider nur den Anfang meines Medizinstudiums erlebte, mich aber davon überzeugt hatte, dass ich für das Medizinstudium geeignet bin und der sehr stolz darauf war, als ich es begann: meinen Großvater Dr. med. Willibald Müller.

Lebenslauf

15.09.1975	geb. in Marburg/Lahn
1977	Umzug nach Würzburg
1981-1984	Besuch der Gustav-Walle-Schule in Würzburg- Lindleinsmühle
1984/85	Besuch der Volksschule Lengfeld
1985-1995	Besuch des Mozartgymnasiums in Würzburg
Juni 1995	Erhalt der allgemeinen Hochschulreife
November 1995	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
September 1997	Ärztliche Vorprüfung
August 1998	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 2001	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai 2001	Heirat des Dipl.-Ing. Erwin Förster
Mai 2002	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit Juli 2002	AIP in den Darmstädter Kinderkliniken Prinzessin Margaret