

Botulinumtoxin A bei der Behandlung der infantilen Zerebralparese

Unter besonderer Berücksichtigung der Mehretagen- und Kombinationsbehandlung

Stellenwert der Tonuskontrolle

Die Zerebralparese wurde von Mercer Rang als eine Schädigung des sich entwickelnden Gehirnes beschrieben, mit der Folge einer Bewegungs- und Haltungsstörung, die dauerhaft bleibt, sich aber in ihrer Ausprägung ändert. Dies bedeutet, dass die infantile Zerebralparese niemals heilbar ist.

Bei Kindern mit Zerebralparese liegt eine außerordentlich große Vielfalt motorischer Probleme vor. Einige davon sind direkt durch die Schädigung des zentralen Nervensystems hervorgerufen und beeinflussen Muskeltonus, die Gleichgewichtsfunktionen, die Kraft und die selektive Muskelkontrolle. Diese Störungen werden als primäre motorische Probleme bezeichnet. Mit der Zeit kommen strukturelle Muskelverkürzungen und knöchernen Deformitäten hinzu, die sich im Gefolge der primären Probleme und des Wachstums entwickeln [23]. Das Kind versucht dabei häufig, die primären und sekundären Störungen durch adaptive motorische Mechanismen zu kompensieren.

Für die Behandlung der motorischen Probleme des zerebralparetischen Patienten existiert eine Vielzahl von Therapieoptionen. Die primären Probleme, die durch die Störung des zentralen Nervensystems verursacht sind, können bis zu einem gewissen Grad durch systemische Medikamente, die lokale Blockierung der neuromuskulären Erregungsübertragung, die se-

lektive Hinterwurzel durchtrennung und durch die intrathekale Baclofengabe angegangen werden. Sekundäre Probleme des Bewegungsapparates können durch chirurgische Maßnahmen mit Einschluss der Sehnenverlängerungen und knöchernen Korrekturen gemindert werden [7, 23, 39, 41]. Jede dieser Behandlungsoptionen sollte von entsprechenden krankengymnastischen und orthopädiotechnischen Maßnahmen begleitet werden. Definitionsgemäß werden dann kompensatorische Bewegungsmechanismen verschwinden, wenn die primären und sekundären Probleme verbessert werden konnten.

Wegen der Komplexität von motorischen Störungen bei Kindern mit Zerebralparese stellt die interdisziplinäre Behandlungsplanung und Evaluierung unter Einschluss objektiver Maßnahmen den derzeitigen goldenen Standard dar. Dieser Umstand wird noch dadurch unterstützt, dass die Kinder häufig eine Vielzahl zusätzlicher neurologischer Defizite aufweisen, die sich durch den Einfluss des Wachstums weiter verschlechtern können.

Botulinumtoxin A

Wirkmechanismus

Bei Botulinumtoxin A handelt es sich um ein Toxin, das durch Clostridium botulinum gebildet wird und die neuromuskuläre Synapse selektiv blockiert, indem es

die Freisetzung von Acetylcholin hemmt. Durch diesen Wirkmechanismus wird der Muskeltonus direkt beeinflusst, sodass Botulinumtoxin A an einem primären Problem angreift.

Behandlungsindikationen

Der Einsatz von Botulinumtoxin A im Behandlungsplan kindlicher Gangstörungen ist derzeit eine Standardmethode. Im Universitätskrankenhaus von Pellenberg (Leuven/Belgien) wird dieses Medikament für die Behandlung der Spastik bei Zerebralparese seit 1995 eingesetzt.

Gage [23] riet dazu, chirurgische Maßnahmen bei Kindern mit Zerebralparese möglichst bis zu dem Zeitpunkt aufzuschieben, an dem das Gangbild ausgereift ist. Dies bedeutet, dass eine große Zahl behinderter zerebralparetischer Kinder, die erst verspätet zum Gehen kommen, möglichst bis zum 8.–10. Lebensjahr konservativ behandelt werden sollte. Allerdings sind die herkömmlichen konservativen Maßnahmen wie Krankengymnastik und Orthesen nicht imstande, die mit dem Wachstum zunehmende Entwicklung von Kontrakturen und knöchernen Deformitäten aufzuhalten. Diese Probleme verursachen erhebliche biomechanische Störungen, die Gage [23] als Hebelarmdysfunktionen bezeichnet hat. Wenn die konservativen Therapiemaßnahmen wie Krankengymnastik und Orthetik durch eine entsprechende Be-

Orthopäde 2004 · 33:1119–1128
DOI 10.1007/s00132-004-0688-2
© Springer-Verlag 2004

G. Molenaers · K. Desloovere · J. De Cat

Botulinumtoxin A bei der Behandlung der infantilen Zerebralparese. Unter besonderer Berücksichtigung der Mehretagen- und Kombinationsbehandlung

Zusammenfassung

Botulinumtoxin A stellt bei korrekter Indikation, Injektionstechnik und Nachbehandlung eine wesentliche Bereicherung im Behandlungskonzept von Kindern und Jugendlichen mit infantiler Zerebralparese dar. Aufgrund der vorherrschenden pathologischen Muster und der zeitlich begrenzten Wirksamkeit des Medikamentes bietet die Mehretagenbehandlung in Kombination mit Gipsen bzw. Orthesen die besten Voraussetzungen für eine länger dauernde positive Beeinflussung der Funktionsstörungen. Objektive Untersuchungsmethoden, möglichst unter Einschluss der instrumentellen Ganganalyse bei den gehfähigen Kindern, erlauben nicht nur eine ver-

feinerte Indikationsstellung, sondern gestatten auch die Überprüfung der Resultate. Neben der Beeinflussung der aktuell bestehenden spastischen Fehlstellungen hilft ein integrierter Behandlungsansatz auch, den Spontanverlauf der Zerebralparese zu modifizieren und in einem gewissen Prozentsatz notwendige Operationen aufzuschieben bzw. sogar zu vermeiden.

Schlüsselwörter

Infantile Zerebralparese · Botulinumtoxin A · Mehretagenbehandlung · Gipsbehandlung · Integriertes Konzept

Botulinum toxin A in the treatment of infantile cerebral palsy. Taking into account multilevel, integrated treatment

Abstract

Botulinum toxin A represents a significant development in the management of children and adolescents with spastic cerebral palsy. Prerequisites for an adequate result are a correct indication, an exact injection technique and an intensive post-treatment programme. Spastic muscle overactivity and the constant tendency of the involved muscles to shorten with growth cannot be treated by only one method. Therefore, a multilevel approach and an integrated treatment schedule including plaster of Paris, orthoses and physiotherapy are currently the best ways to modify the disease process. The inclusion of objective clinical doc-

umentation techniques combined with 3-D instrumented gait analysis allows the determination of the indications more exactly and for monitoring the post-treatment results. If started early and correctly, this integrated management approach has the potential to modify the natural history of the disorder and to reduce the frequency of later surgery.

Keywords

Cerebral palsy · Botulinum toxin A treatment · Multilevel treatment · Integrated approach · Plaster treatment

handlung der Spastizität, wie es die Botulinumtoxin-A-Gabe darstellt, unterstützt werden, so wird man dadurch die ungünstigen Auswirkungen der persistierenden Muskeltonussteigerung einschränken und damit chirurgische Maßnahmen bis zum günstigen Alterszeitpunkt aufschieben können. Möglicherweise wird man damit aber bei bestimmten Patienten sogar chirurgische Maßnahmen vermeiden.

Wenn man sich den Wirkmechanismus von Botulinumtoxin A betrachtet, so sollte aus funktioneller und klinischer Beobachtung heraus das Ergebnis um so besser werden, je früher man mit dieser Behandlung beginnt [16]. Der allgemeine Indikationsbereich für die Injektion von Botulinumtoxin A ist die funktionelle Einschränkung durch dynamische Muskelverkürzung ohne strukturelle Muskelkontraktur [9]. Wenn man aber die Botulinumtoxin-A-Injektionsbehandlung durch korrigierende Gipse ergänzt, kann man damit sogar geringergradige Muskelkontrakturen erfolgreich behandeln. Allerdings sollte die Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin A primär dazu verwendet werden, um Kontrakturen zu verhindern, wie dies durch mehrere Studien gezeigt werden konnte. Die Behandlung sollte auch in jedem Fall durch Physiotherapie und orthetische Maßnahmen ergänzt werden, um die Funktion zu verbessern und die pathologische Entwicklung von Muskelverkürzungen aufzuhalten [26]. Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt liegt darin, dass durch frühzeitiges Eingreifen in die Muskelpathologie der Aufwand später erforderlicher operativer Maßnahmen geringer wird und die Operationsindikation zu einem für den Patienten optimalen Zeitpunkt gestellt werden kann [8, 20, 50].

Prinzip der Mehretagenbehandlung

Das Behandlungskonzept der Zerebralparese hat sich in den vergangenen 20 Jahren dramatisch verändert. Durch die Ergebnisse der instrumentellen Ganganalyse und differenzierter klinischer Untersuchungsverfahren wurde die Notwendigkeit einer Mehretagenbehandlung objektiv unterstützt. Bereits Wenger und Rang [48] haben darauf hingewiesen, dass das funktionelle Endresultat besser wird,

wenn man möglichst alle beteiligten Muskelgruppen in derselben Sitzung operativ angeht. Auch aus biomechanischen Gründen ist dieses Prinzip einleuchtend. Ebenso wie die auf mehrere Etagen gerichtete operative Behandlung sollte aus diesem Grunde aber auch die konservative Therapie durch Botulinumtoxin A durchgeführt werden. Sie zielt ebenso wie die operative Behandlung darauf ab, durch eine Behandlungsserie die Ausrichtung der Gelenke der unteren Extremität zum Becken optimal zu gestalten.

Integriertes Behandlungskonzept

Botulinumtoxin A sollte niemals als alleinige Therapiemaßnahme betrachtet werden, sondern lediglich als Teil eines integrierten Behandlungskonzeptes im Rahmen einer multidisziplinären Behandlung [33].

Aus der Erfahrung der vergangenen Jahre wurde die Notwendigkeit einer integrierten Behandlung für die Kinder mit Zerebralparese deutlich, und das Konzept wurde über die vergangenen 6 Jahre verfeinert. Es beinhaltet die objektive Überprüfung des Ganges vor und nach der Behandlung durch instrumentelle 3-dimensionale Ganganalyse, eine umfassende klinische Untersuchung und Rückfragen beim behandelnden Therapeuten vor und nach der Injektionsbehandlung. Besonders beachtet wurde auch die Akzeptanz der Orthesen und ein detailliertes Behandlungsprogramm nach der Toxingabe.

Die Auswahl der zu injizierenden Muskeln wird durch standardisierte Untersuchungen getroffen. Im Anschluss daran wird die Dosierung für die einzelnen Muskeln festgelegt und eine exakte Injektionstechnik befolgt. Nur durch die Beachtung

dieser 3 Punkte ist ein gewünschtes Ergebnis zu erreichen. Da die Botulinumtoxingabe nur vorübergehend wirkt, ist durch zusätzliche Behandlungsmaßnahmen wie Gipsen, Krankengymnastik und Orthesen eine Verlängerung der Wirkung anzustreben. Der Behandlungserfolg von Botulinumtoxin A ist aus diesem Grunde primär durch die richtige Patientenauswahl, den richtigen Zeitpunkt der Therapie und durch die Definition von individuellen Behandlungszielen festzulegen.

Durch einen integrierten Behandlungsplan (■ **Tabelle 1**) kommt dem Botulinumtoxin A damit aber nicht nur die Funktion eines selektiven Muskeltonus reduzierenden Medikamentes zu, sondern viel mehr die Aufgabe, neue Behandlungsverfahren gezielter einzusetzen und damit auch die pathologische motorische Entwicklung günstig zu beeinflussen.

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement

Grundlagen des integrierten Mehretagenvorgehens

Auswahl der Muskulatur

Die umfangreiche standardisierte klinische Untersuchung, unterstützt durch Gang- oder Bewegungsanalyseverfahren stellt die Grundlage für die exakte Auswahl der Botulinumtoxininjektionen des jeweiligen Patienten dar.

Ausgehend von klinischen und ganganalytischen Ergebnissen müssen diejenigen Muskelgruppen festgelegt werden, die beim Patienten für die Gangstörung hauptverantwortlich sind. Basierend auf den klinischen und ganganalytischen Daten werden individuelle Ziele festgelegt, die zur Auswahl der zu behandelnden Muskeln führen. Die Narkoseuntersuchung kann schließlich noch zusätzliche Hinweise geben, welche Muskeln rein tonisch und welche bereits gering strukturell verkürzt sind.

Dosierung

Jede Dosisangabe sollte in U/kg Muskel [Units (Einheiten) pro Kilogramm] angegeben werden. Die Gesamtdosis muss in U/kg Körpergewicht aufgezeichnet sein. Nachfolgend werden sichere Dosisbereiche für in dieser Behandlungsmethode Unerfahrene angegeben ([26] ; **■ Tabelle 2**). Dabei ist zu beachten, dass die beiden am Markt befindlichen Präparate (Dysport® und Botox®) unterschiedliche Dosisbereiche aufweisen. Grob genommen entspricht eine Ampulle mit 100 Units Botox® etwa 500 Units Dysport®. Die Angaben in **■ Tabelle 2** werden für die Verwendung von Botox® dargestellt.

Die optimale Muskeldosierung hängt vom Muskelvolumen, dem Ausmaß der Spastizität und der spezifischen Beteiligung dieses Muskels an der pathologischen Gangstörung ab. Schließlich ist auch die Empfindlichkeit des Muskels für das Toxin zu berücksichtigen. Weniger am pathologischen Muster beteiligte Muskeln erhalten entsprechend weniger Dosis [33], während die Hauptdosis in die besonders stark beteiligte Muskulatur gegeben wird. Der Behandlungseffekt ist immer bis zu einem gewissen Grade dosisabhängig [5, 38].

Durch die Einführung des Mehretagenverfahrens ist es notwendig geworden, die Gesamtdosismenge zu erhöhen, um eine ausreichende Anzahl an Muskeln behandeln zu können. Dies bedeutet, dass bei einer ausschließlichen Beteiligung der distalen Muskulatur die Botulinumtoxingabe nur in diese Muskeln verabreicht wird, bei Kindern mit stärkerer Spastik aber jeder Zielmuskel auf jeder Etage injiziert werden sollte. Durch dieses Vorgehen kann sich die Gesamtdosis bei Mehretagenbehandlungen in 2–6 Muskelgruppen auf 6–28 U/kg Körpergewicht erhöhen.

Im Universitätsklinikum Pellenberg in Leuven/Belgien wird ein mittlerer Dosisbereich von 19,4 U/kg Körpergewicht Botox® für Kinder mit spastischer Diparese eingesetzt. Kinder mit spastischer Hemiparese erhalten 13,0 U/kg Körpergewicht und Kinder mit Tetraparese 20,4 U/kg Körpergewicht Botox® als Mehretagengabe. Genauere Informationen sind in der Arbeit von Molenaers [33] nachzulesen.

Die Dosierungsbereiche in der Literatur (1991 bis 2000) liegen zwischen 2 und 29 U/kg Körpergewicht Botox. Da aber ein Großteil dieser Studien nur die Behandlung von Spitzfüßen zum Inhalt hatte, war der Dosisbereich dafür mit 4–8 U/kg Körpergewicht Botox® deutlich geringer. Eine Studie [3, 4] verwendete für die Mehretagengabe sogar Dosen bis zu 40 U/kg Körpergewicht Botox®. Die Autoren dieser Studien schlossen aus ihren Ergebnissen, dass der Einsatz von Botox® auch bei höheren Dosisbereichen sicher sei. Aoki et al. [1] kam in einer Übersicht über Tierversuchsstudien zum Schluss, dass bei Dosisbereichen unter 33 U/kg Körpergewicht Botox® nicht mit systemischen Nebenwirkungen zu rechnen sei. In Tierversuchen wurde der letale toxische Bereich bei Dosen von 38–42 U/kg festgestellt. Die Mehretagenbehandlung stellt unseres Erachtens ein sicheres Verfahren auch zur Gabe von höheren Dosen bis 28 U/kg Körpergewicht Botox® dar. In der Theorie wirkt der Muskel ähnlich einem Schwamm, der eine gewisse Menge von Flüssigkeit aufnehmen kann, darüber hinaus geht die Menge in den systemischen Kreislauf über. Deshalb empfehlen wir, dass die Gesamtdosis für einen Muskel immer weniger als 50 U/Injektionsstelle betragen sollte.

Nebenwirkungen

Die kombinierte Behandlung von Botulinumtoxin A und Redressionsgipsen zeigte bisher im erwähnten Dosisbereich keine wesentlichen Nebenwirkungen. Risiken und ungünstige Effekte der Botulinumtoxin-A-Behandlung sind bisher primär in Tierversuchsstudien und bei Patienten mit Dystonie, die Botulinumtoxin in regelmäßigen Abständen erhalten, beschrieben worden. Dazu gehören erhebliche Schwäche, Dysphagie und Mundtrockenheit [2]. Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig, abhängig vom Ort der Injektion und der galenischen Aufbereitung des Präparates.

Bei einem Wirkverlust oder einem Ausbleiben der Wirkung werden in erster Linie Antikörper verantwortlich gemacht. In der Literatur wird eine Inzidenz von 3–23% angegeben, abhängig vom Patientengut, dem Behandlungsvorgehen und der Toxinaufbereitung. Die Resistenzentwicklung kann durch die Verwendung der niedrigst möglichen effektiven Dosis und eines minimalen Injektionsintervalls von 3 Monaten möglichst gering gehalten werden.

In der Literatur wird die Inzidenz von Nebenwirkungen nach Botulinumtoxin-A-Gabe bei Kindern mit Zerebralparese zwischen 3- und 11% angegeben [28]. Nebenwirkungen waren in der Regel geringgradig und erforderten niemals medizinische zusätzliche Maßnahmen. Im Universitätsklinikum von Pellenberg stellten wir unerwartete Nebenwirkungen bei weniger als 5% aller Patienten fest (untersucht wurden 91 Behandlungszyklen). Einige Kinder zeigten eine vorübergehende allgemeine Schwäche (2,1%) für 1–2 Wochen, eine vorübergehende Inkontinenz wurde in 3,2%, eine Verstopfung ebenfalls in 3,2% der Fälle berichtet.

Die Schwäche war für uns weniger eine Nebenwirkung als eine erwartete Wirkung, die notwendig war, um die Spastizität des verantwortlichen Muskels zu vermindern und dem Kind die Möglichkeit einer besseren Agonisten/Antagonisten-Muskelfunktion zu ermöglichen. Eine vorübergehende Schwäche von Haltung und Bewegung resultierten aus der lokalen Botulinumtoxingabe. Geringgradige Nebenwirkungen waren in 3,2% lokale Schmerzen bzw. leichtes Fieber, eine Bronchitis (1,1%) und ein allgemeines Krankheitsgefühl (4,3%).

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement

Tabelle 1

Überblick über den integrierten Behandlungsplan

Grundlagen des Mehretagenvorgehens:

- Auswahl der Muskulatur durch standardisierte Untersuchungsverfahren
- Festlegen der Dosierung
- Festlegen der Injektionstechnik

Wesentliche Faktoren des Mehretagenvorgehens:

- Behandlung vor und nach der Injektion: Gipsanlage, Krankengymnastik, Orthesen
- Überprüfung des Erfolges
- Auswahl der Patienten, Auswahl des Zeitpunktes und Definition von Behandlungszielen

Tabelle 2

Dosierungsangaben für Botox A. (Nach [26])

Gesamtmuskeldosis für die unteren Extremitäten: 3–6 U/kg

Gesamtdosis/kg Gesamtkörpergewicht: 12 U/kg als erwiesen sicherer Dosisbereich

Maximale Gesamtdosis pro Kind und pro Behandlungseinheit: 300 Units Botox®

Dosierungsintervall: nicht weniger als 3 Monate, üblicherweise wenigstens alle 6 Monate

Verdünnung: 100 Units Botox® in 1–2 ml physiologischer 0,9%-iger Kochsalzlösung

Maximale Dosis pro Injektionsstelle: 50 Units Botox®

Angaben für die Verwendung von Botox®

Hinweise zur Injektionstechnik

Die Gabe der Botulinumtoxin-A-Injektionen kann lokal unter Sedierung oder in Allgemeinnarkose verabreicht werden [26]. In unserer Einrichtung wird die Substanz immer unter Vollnarkose gegeben, da wir Mehretagenbehandlungen durchführen. Dieses Vorgehen gestattet zusätzlich auch eine orientierende klinische Untersuchung in Narkose zur Beurteilung struktureller Muskelverkürzungen. Der zu injizierende Muskel wird unter Dehnung und durch manuelles Testen palpirt und mit einer Nadel (26 G x 23 mm bzw. 22 G x 30 mm) markiert. Durch passive Bewegung des zugehörigen Gelenkes sollte sich die Nadel entsprechend mit dem Muskel bewegen. Auf diese Weise gelingt es, die zweigelenkigen von den eingelenkigen Muskeln zu unterscheiden und insbesondere auch tiefergelegene Muskeln, wie den M. psoas major sicher zu identifizieren.

In einigen Studien wird auch über eine sonographische Injektionskontrolle berichtet [26, 45, 49]. Nach der Verdünnung von jeweils 100 Units Botox® in 2 ml Kochsalzlösung werden die ausgewählten Muskeln injiziert, wobei eine maximale Muskeldosis von 50 Units und ein Injektionsabstand von mindestens 4–5 cm eingehal-

ten werden sollten [13, 42]. In einer Studie von Misiaszek und Pearson [32] konnte eine kurzzeitige Steigerung der EMG-Aktivität des medialen Gastroknemius nach der Injektion des lateralen Gastroknemiuskopfes festgestellt werden. Diese Untersuchung hat auch die Bedeutung der Mehretagenbehandlung unterstrichen.

Bei Kindern mit spastischer Parese wird die Hüftbeugefehlstellung häufig durch eine Verkürzung bzw. Tonussteigerung des M. psoas major begleitet. Aus diesem Grunde wird auch dieser Muskel in das Injektionsprogramm mit eingeschlossen. Bereits 1999 haben wir eine einfache Injektionstechnik dieses Muskels durch einen ventralen Zugang beschrieben [35].

Wesentliche Bedingungen

Aus der Analyse unserer bisherigen Behandlungsergebnisse für das integrierte Mehretagenvorgehen konnten wir mehrere entscheidende Punkte für ein erfolgreiches Ergebnis finden. Zunächst ist für eine optimale konservative Versorgung des Patienten vor und nach der Injektionsbehandlung zu sorgen (Gipsbehandlung, Krankengymnastik, Orthesen). Außerdem sollte das Behandlungsergebnis genau dokumentiert werden, um einen

längerfristigen Behandlungsplan aufzustellen. Schließlich sind die korrekte Patientenauswahl und der richtige Zeitpunkt sowie individuelle Zielsetzungen als entscheidende Faktoren für ein gutes Ergebnis zu nennen.

Rolle von Gipsbehandlung, Krankengymnastik und Orthesenversorgung

Die Gipsbehandlung sowie die Versorgung mit Funktions- und Lagerungsorthesen ist zusammen mit der Krankengymnastik geeignet, das Muskellängenwachstum anzuregen und die funktionelle Verbesserung durch Botulinumtoxin-A-Injektionen längerfristig andauern zu lassen. Das integrierte Behandlungsvorgehen stellt die Kombination dieser Maßnahmen dar, die die Wirkungsintensität und auch die Wirkdauer der einzelnen Maßnahmen deutlich verlängern.

Technik der Gipsbehandlung

In der Literatur liegen nur wenige Befunde zur Wirksamkeit von Botulinumtoxin A und Gipsbehandlungen vor [10, 34]. Es gibt Hinweise dafür, dass Botulinumtoxin A ebenso wirksam ist wie die Gipsbehandlung bei spastischen Spitzfüßen, allerdings ist die Wirkdauer länger [26]. Corry et al. [14] und Flett et al. [22] verglichen die Wirksamkeit von Botulinumtoxin-A-Injektionen in die Wadenmuskulatur mit dem Effekt von Therapiegipsen und verwendeten klinische Untersuchungskriterien sowie die Physician Rating Scale. Beide Autoren schlossen aus ihren Untersuchungen, dass die Botulinumtoxin-A-Gruppen länger korrigiert bleiben als die mit Gips behandelten Gruppen.

Die Kombinationsbehandlung von Botulinumtoxin A und Gipsen hat neben einer Verlängerung der Wirkdauer auch den günstigen Effekt, beginnende Muskelverkürzungen bzw. frühzeitige Kontrakturen mitbehandeln zu können. Hierdurch kann der Indikationsbereich für die Botulinumtoxin-A-Behandlung vergrößert werden [9]. Die Arbeiten von Molenaers et al. [34] und Desloovere et al. [18] konnten zusätzliche Verbesserungen durch die kombinierte Behandlung in kinematischen und kinetischen Daten der Ganganalyse

belegen. Obwohl die Kinder, die durch eine Kombinationsbehandlung mit Botulinumtoxin A und Gipsen stärkere Deformitäten aufwiesen als diejenigen, die nur mit Botulinumtoxin-A behandelt wurden, zeigte die erste Gruppe nach Behandlungsabschluss ein besseres funktionelles Ergebnis.

Die Frage, in welcher Reihenfolge Botulinumtoxin A und Gipsbehandlung kombiniert werden sollten, ist noch ungeklärt. Während die allgemeine Meinung dahin geht, dass zunächst injiziert und anschließend gegipst werden sollte und damit die Gipsbehandlung besser toleriert wird [25], tendieren andere Untersuchungen dazu, dass die neuronale Aktivität für die Aufnahme des Toxins wichtig ist und die Gipsbehandlung diese eher hemmt [27]. Suliman et al. [44] stellten fest, dass die acetylcholinergen Rezeptoren der neuromuskulären Endplatten bei Ratten nach 4-wöchiger Ruhigstellung im Soleus und Tibialis anterior deutlich an Zahl zunahmten. Dies würde bedeuten, dass nach einer Gipsbehandlung Botulinumtoxin A höher dosiert werden muss, um einen entsprechenden Effekt zu erreichen.

In unserer Klinik wurde im Rahmen einer prospektiven Studie [19] herausgefunden, dass die Gipsbehandlung nach der Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin A günstigere Wirkung insbesondere in den proximalen Gelenken zeigt.

Stellenwert der Krankengymnastik

Das Hauptziel der Behandlung ist durch eine funktionelle Verbesserung oder wenigstens durch die mittel- bis längerfristige Erhaltung des aktuellen Befundes zu definieren. Die Rolle der Krankengymnastik ist dahingehend zu definieren, dass sie dem Kind motorisches Lernen und neue motorische Möglichkeiten eröffnet. Mehrere Studien konnten den wesentlichen Beitrag der Krankengymnastik zur Botulinumtoxinbehandlung belegen [11, 17, 30, 37, 43]. Die wesentliche Diskussion besteht aber weniger bezüglich der Notwendigkeit als eher bezüglich der optimalen Behandlungsverfahren. Obwohl Krankengymnastik einen wesentlichen Bestandteil der Therapie zerebralparetischer Kinder darstellt, liegen nur wenige prospektive Studien mit objektiven Messdaten vor

[12, 15, 21, 29, 40]. Nach unserem Wissen gibt es keine Studien, die die spezifischen Aspekte der Krankengymnastik vor und nach Botulinumtoxin-A-Gabe beschreiben.

In unserer Einrichtung wird Krankengymnastik nach den Prinzipien des motorischen Trainings eingesetzt. Bei Kindern und Erwachsenen mit Zerebralparese wird die normale motorische Entwicklung durch mehrere sensorische und motorische Probleme gestört. So genannte Massenbewegungen, fixierte Haltungen und die Kokontraktion mit höherem Tonus als bei normalen koordinierten Bewegungen treten bereits bei kleinen Kindern auf und erschweren selektive koordinierte Bewegungen erheblich. Die Kinder werden abhängig vom Grad ihrer Behinderung in diesen Mustern fixiert und steigern ihren Muskeltonus zunehmend. Der Vorteil dieser Tonussteigerung ist eine Unterstützung der Haltung und erster unkoordinierter Bewegungen, allerdings wird die normale Koordinationsentwicklung dadurch wesentlich behindert [6, 31, 36, 46].

Der muskuläre Hypertonus ist üblicherweise eine Folge der motorischen Störung. Er ist von einer axialen Hypotonie, einem Verlust der Muskelkraft und einem Verlust des Gleichgewichts begleitet. Die Verminderung des Hypertonus ist aus diesem Grunde absolut notwendig, um die Entwicklung einer besseren Koordination und die Anbahnung selektiver Muskelkontrolle zu unterstützen. Damit hoffen wir, bisher noch nicht freigelegte neuromotorische Möglichkeiten zu eröffnen und die Notwendigkeit der muskulären Hypertonie zum Zwecke der Haltung zu vermindern. Das Kind wird in die Richtung eher normaler physiologischer Bewegungen geleitet und es wird versucht, die zugrunde liegenden Probleme möglichst gering zu halten.

Dieser Behandlungsansatz muss individuell und intensiv sein. Aus diesem Grunde empfehlen wir in den 3–4 Monaten nach der Injektionsbehandlung eine entsprechende Intensivierung der Krankengymnastik. Gleichmaßen ist aber auch eine Vorbereitung des Kindes auf die Injektion durch eine entsprechende krankengymnastische Vorbehandlung notwendig.

Die Vorbehandlung vor der Botulinumtoxin-A-Injektion beinhaltet:

- das Festlegen der funktionellen Hauptprobleme und der Zielsetzung der Botulinumtoxin-A-Behandlung,
- den Beginn eines neuen spezifischen motorischen Trainings mit der Anbahnung neuer Haltungs- und Bewegungsmuster,
- den Hinweis an das Kind und möglichst auch an die Eltern, dass die Behandlung zunächst mit einer vorübergehenden Schwäche einhergeht, die durch eine intensivere krankengymnastische Behandlungsserie überbrückt werden muss.

Zwei Patientengruppen profitieren besonders durch die Verminderung des Muskeltonus. Zum einen sind dies Kinder mit guten funktionellen Fähigkeiten, die durch geringe Muskelpastizität eingeschränkt sind, zum anderen sind dies Kinder, aber auch Erwachsene mit schweren funktionellen Einschränkungen und schweren allgemeinen motorischen Problemen.

Die erste Gruppe erhält eine Bewegungsbehandlung unter Ausschöpfung der gesamten Bewegungsamplituden, ggf. auch unterstützt durch Elektrostimulation und Biofeedbackbehandlung. Wir empfehlen zusätzliches Muskeltraining und den Einbau der verbesserten Muskelfunktion in funktionelle Alltagstätigkeiten. Die Kombination einer dynamischen Vorgehensweise und vielfältige Therapieaspekte erhöhen das Interesse des Kindes an der Krankengymnastik und helfen zusätzlich, neue funktionelle Bereiche zu erschließen.

Die Behandlung dieser Kinder mit besseren funktionellen Fähigkeiten nach der Botulinumtoxin-A-Therapie sollte folgende Bereiche umfassen:

- Muskeltraining,
- sog. analytische Therapie (Elektrostimulation, Propriozeptionstraining (Tibialis anterior), spezifisches Muskeltraining in offener und geschlossener Kette, Schnellkrafttraining, Kombination von Stabilitäts- und Aktivitätstraining, zielgerichtetes Training und Training des Muskelgleichgewichtes,
- funktionelle Therapie (aktive Gangschulung, Einsatz neuer Muskelfunktionen im Alltag).

Die längerfristig ausgerichtete Krankengymnastik sollte v. a. darauf abzielen, die Muskellänge durch Dehnung und Orthesen zu erhalten und das Kraft- und Propriozeptionstraining der Muskelgruppen begleiten (unterstützend wirken sportliche Aktivitäten, Fitness- und Alltagsaktivitäten).

Beim schwer behinderten Patienten stehen Haltungstörungen durch Muskelkontrakturen und Gelenkdeformitäten im Vordergrund. Der Muskelhypertonus geht immer diesen strukturellen Veränderungen voraus, weshalb die Tonusminderung eine präventive Aufgabe besitzt. Die physiotherapeutische Behandlung sollte die Symmetrie, die Rumpfkontrolle und die Funktion des Sitzens und Stehens beinhalten. Zusätzliche Hilfsmittel wie Gehhilfen, Stehständer, Sitzschalen und Rumpforthesen können diese Ziele unterstützen. Schließlich sei noch darauf hingewiesen, dass durch die Botulinumtoxin-A-Gabe im gewissen Umfange auch orthopädische Operationen simuliert werden können, solange sie sich auf rein tonische Muskeln beziehen. Botulinumtoxin A kann aber auch im Zusammenhang mit der Operation eingesetzt werden, um das Ausmaß des Vorgehens zu reduzieren und die motorischen Möglichkeiten postoperativ zu vergrößern.

Grundlagen der Orthesenversorgung

Wir bevorzugen nach der Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin A Nachtschienen und Funktionsorthesen für den Alltag, um die Langzeitwirkung der Botulinumtoxin-A-Gabe zu erhöhen. Die Wirksamkeit dieses Verfahrens ist sowohl durch die Erhaltung der Muskellänge als auch durch die zusätzliche externe Stabilisierung distaler Gelenke belegt. Durch dieses Vorgehen können die proximal gelegenen Muskelgruppen gezielter trainiert werden. Die propriozeptive Stimulation und funktionelle Orthesen beim Ausfall gewisser Muskelgruppen (z. B. beim Hängefuß) unterstützen die konservative Therapie [33].

Für die spastischen Adduktoren insbesondere bei gefährdeten Hüftgelenken wird eine Kombinationsbehandlung von Botulinumtoxin A und Hüftabduktionsorthesen eingesetzt [26]. Die häufigste Or-

thesenform nach der Injektionsbehandlung sind beidseitige Unterschenkelorthesen, deren Wirksamkeit auch durch ganganalytische Daten belegt werden kann. Als Nachtlagerungsschienen werden Oberschenkelorthesen und bei Adduktorenspastik auch eine Kombination mit einem Spreizstab eingesetzt.

Ergebnisbeurteilung

Die instrumentelle Ganganalyse ermöglicht die objektive Beurteilung der Botulinumtoxin-A-Behandlung. Neben der Erhebung des individuellen Behandlungsergebnisses interessiert uns immer auch, ob unsere Behandlungshypothese bestätigt werden konnte. Die aktuelle Ganganalyse stellt eine neue Basis dar, die als Ausgangssituation für spätere Ganganalysen dient.

Die Kontrollanalysen informieren uns über die neu gewonnenen motorischen Fähigkeiten, aber auch über die Reduktion pathologischer Gangmuster.

Ein besonderer Stellenwert kommt der Beurteilung des Agonisten- und Antagonistengleichgewichtes unter Berücksichtigung der Schwäche von Gleichgewichtstörungen und nicht ausreichender Rumpfstabilität zu. Schließlich ermöglichen die Ganganalysedaten auch eine Unterscheidung zwischen primären Gangstörungen und Kompensationsmechanismen. Wenn wir die primären und sekundären Störungen durch unsere Therapie ausreichend behandeln konnten, werden sich die Kompensationsmechanismen in der Regel von selbst auflösen [23].

Wie bereits oben erwähnt, ist in Einzelfällen auch die Botulinumtoxingabe als präoperative Evaluationsmaßnahme einzusetzen. Dies gilt v. a. bei Patienten, wo das Operationsergebnis schwer vorherzusagen ist und wo komplexe Fragestellungen auftreten. Schließlich kann die instrumentelle Ganganalyse aber auch die Effekte konservativer Maßnahmen wie Physiotherapie und Orthesenversorgung objektivieren.

Zielsetzungen

Die Festlegung spezieller Behandlungsziele vor Einleiten der Therapie kann die Therapiesicherheit erhöhen [26, 47]. Wir denken aber auch, dass man das Behandlungsergebnis besser vorhersagen kann, wenn

vorab individuelle Behandlungsziele für die einzelnen Patientengruppen festgelegt werden.

Beispiele für spezifische Behandlungsziele bei einzelnen Patientengruppen mit Zerebralparese:

- Bei funktionell gutem Ausgangsbefund: Verbesserung des Gangbildes.
- Bei Hüftsubluxation: Verbesserung des radiologischen und klinischen Hüftbefundes.
- Präoperativ: Als Hilfsmittel zur Planung der Operation bzw. zur Unterstützung des krankengymnastischen Trainingsprogrammes vor dem Zeitpunkt der Operation.
- Bei Patienten mit Spasmen bzw. stark wechselndem Muskeltonus der Arme und Beine: Verminderung der Spasmen, Verbesserung der Pflege und der Haltung.
- Bei Patienten mit Schmerzen: Verminderung der spasmusbedingten Schmerzen.
- Bei Patienten mit Rückenschmerzen durch Hyperlordose: Verminderung der Schmerzen durch Tonusreduktion des Psoasmuskels.

Patientenauswahl

Während die Mehretagenbehandlung für die Mehretagenprobleme vorbehalten bleibt, sollte für schwerer behinderte Patienten ein eher zielgerichtetes Vorgehen gewählt werden. Dies bedeutet, dass je nach dem erwünschten Ziel weniger Muskelgruppen gespritzt werden müssen (z. B. zur Verbesserung des Sitzens oder Lagerns). Auch bei diesem Vorgehen ist die Kombination mit Physiotherapie und Orthesenversorgung wesentlich.

Festlegung des Injektionszeitpunktes

Wie bereits eingangs erwähnt, sind die Ergebnisse der Botulinumtoxin-A-Gabe umso besser, je früher man damit beginnt [16]. In unserer Einrichtung in Pellenberg war das durchschnittliche Alter von 316 Kindern mit Zerebralparese zum Zeitpunkt der ersten Botulinumtoxingabe (zwischen Februar 1996 und April 1999) 6,5 Jahre (SD=3,9 Jahre, Bereich zwischen

1,5 und 25 Jahren). Das Behandlungsvorgehen war sowohl auf mehrere Etagen als auch in vielen Fällen zielgerichtet angelegt. In diesen Fällen wurde primär der M. iliopsoas bei älteren Patienten injiziert, was die hohe Streubreite im Alter unserer Patienten erklärt. Die Hauptaltersgruppe für die Mehretagengabe lag aber zwischen 2,5 und 7 Jahren.

Beeinflussung des natürlichen Verlaufes der Zerebralparese

Der natürliche Verlauf der Zerebralparese wird immer als die zunehmende Notwendigkeit operativer Maßnahmen beschrieben. Wir halten es aber nicht nur für erforderlich, die chirurgische Intervention möglichst aufzuschieben, sondern wir sollten auch den Gesamtzustand des Kindes soweit verbessern, dass die Häufigkeit erneut notwendiger operativer Maßnahmen und die Entwicklung sekundärer Probleme am Bewegungsapparat vermindert wird. Um dies zu überprüfen, haben wir eine größere retrospektive Studie von Kindern mit Zerebralparese begonnen. Zwei Hauptfragestellungen wurden formuliert.

1. Verminderung der Häufigkeit operativer Maßnahmen
2. Verbesserter Allgemeinzustand der Patienten

Verminderte Häufigkeit operativer Maßnahmen

Wir stellten zunächst die Hypothese auf, dass die mehrfache Botulinumtoxin-A-Gabe im Rahmen eines integrierten Behandlungskonzeptes zu einem Aufschub operativer Maßnahmen bei Kindern mit Zerebralparese führt. Hierzu wählten wir 424 Kinder mit Zerebralparese aus, die zwischen 1976 und 1994 geboren waren. Wir unterteilten dieses Kollektiv in 3 Gruppen. Alle Kinder hatten vielfache Behandlungsmaßnahmen vom selben interdisziplinären Team erhalten. Die 2. und 3. Gruppe wurde zusätzlich ganganalytisch überprüft. Bei der 3. Gruppe haben wir Botulinumtoxin A als eine der konservativen Behandlungsmaßnahmen eingesetzt. Alle Gruppen wurden bezüglich der Häufigkeit der operativen Maßnahmen in verschiedenem Alter und durch sog. Survival-

Tests zur Überprüfung des Zeitraumes bis zur ersten Operation untersucht.

Obwohl die primären Charakteristiken unter den einzelnen Gruppen ähnlich waren, zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Zahl der Patienten, die in verschiedenem Altersbereich operiert wurden ($p < 0,00001$). Mit 7 Jahren war die Häufigkeit wenigstens einer Operation 52,5% für die 1. Gruppe, 27%, wenn zusätzlich die Ganganalyse mit eingesetzt wurde und 9,6% wenn Botulinumtoxin A mit in die Behandlung eingeschlossen war. Wir konnten aus unseren Ergebnissen folgern, dass die Verwendung von Botulinumtoxin A zumindest operative Maßnahmen verzögert und auch vermindert, vorausgesetzt die Behandlung wurde rechtzeitig begonnen.

Verbesserung des Allgemeinzustandes der Patienten

In einer 2. Untersuchungsreihe wurde im Rahmen dieser retrospektiven Studie die Hypothese aufgestellt, dass eine rechtzeitig begonnene Mehretagenbehandlung mit Botulinumtoxin A im Rahmen eines integrierten Behandlungskonzeptes die motorischen Fähigkeiten und den Allgemeinzustand von Kindern im Alter zwischen 6 und 10 Jahren verbessern kann. Hierdurch wird die Notwendigkeit umfangreicher operativer Maßnahmen vermindert.

Wir untersuchten eine Gruppe von 30 Kindern mit Zerebralparese, die eine mehrfache integrierte Behandlung einschließlich Botulinumtoxin und Physiotherapie sowie Orthesen und Gipse erhalten hatten. Eine Kontrollgruppe von weiteren 30 Kindern wurde ebenfalls im Rahmen eines interdisziplinären integrierten Behandlungsprogrammes versorgt, aber die Botulinumtoxin-A-Gabe wurde hier nicht durchgeführt. Ganganalysedaten wurden zur objektiven Dokumentation der funktionellen Befunde eingesetzt.

Unsere Untersuchungen zeigten, dass durch die Gabe von Botulinumtoxin A im Rahmen regelmäßiger integrierter Therapien die Gangmuster weniger durch strukturelle Veränderungen des Bewegungsapparates gekennzeichnet waren und dadurch der operative Aufwand vermindert werden konnte.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse verschiedener objektiver Studien zur Wirksamkeit von Botulinumtoxin A zeigen, dass die integrierte Mehretagenbehandlung ein erfolgreiches Konzept bei der Behandlung der Spastizität von Kindern mit Zerebralparese darstellt. Durch objektive Daten kann die Verbesserung der Gehfähigkeit dokumentiert werden. Schließlich lässt sich durch die Kombination der Botulinumtoxin-A-Gabe mit Gips und Orthesenbehandlung eine wesentliche Verlängerung der Wirkdauer erreichen. Wir denken, dass sich durch den richtigen Einsatz der Mehretagengabe und den integrierten Behandlungsansatz der pathologische Prozess bis zu einem gewissen Grade modifizieren lässt. Die Voraussetzung ist aber die exakte Behandlungsplanung und das möglichst frühzeitige Eingreifen in den pathologischen Prozess der spastischen Muskeltonuserhöhung, um Kontrakturen rechtzeitig zu verhindern.

Für die Mehretagenbehandlungen mit Botulinumtoxin-A-Injektionen gelten die gleichen Prinzipien wie für die Mehretagenoperationen. Das Ziel ist jeweils die optimale Ausrichtung der Gelenke der unteren Extremitäten und des Beckens, um dem Kind die Möglichkeiten eines verbesserten Gehmusters zu eröffnen. Je nach dem lokalen Befund kann aber auch ein isoliertes Vorgehen notwendig sein, das nur einzelne Gelenkbereiche berücksichtigt.

Durch eine retrospektive Studie konnten wir zeigen, dass durch die integrierte Vorgehensweise der natürliche Verlauf der motorischen Entwicklung bei Zerebralparesen beeinflusst werden kann.

Fazit für die Praxis

Die Botulinumtoxin-A-Behandlung darf bei der infantilen Zerebralparese nur als Teil eines umfassenden Behandlungskonzeptes verstanden werden. Grundlagen für eine erfolgreiche Beeinflussung funktionell störender Bewegungseinschränkungen sind die richtige Indikationsstellung (frühzeitig), die korrekte Injektionstechnik und der Einsatz im Rahmen einer Kombinationsbehandlung. Dadurch lassen sich bei einem gewissen Prozentsatz

der Patienten der natürliche Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen und die Häufigkeit späterer Operationen vermindern.

Korrespondierender Autor

Dr. G. Molenaers

Heelkunde-Orthopedie,
University Hospital Pellenberg,
Weligerveld 1, 3212 Pellenberg, Belgien
E-Mail: Guy.Molenaers@uz.kuleuven.ac.be

Interessenkonflikt: Keine Angaben

Literatur

- Aoki RK, Ismail M, Tang-Liu D, Brar B, Wheeler LA (1997) Botulinum toxin type A: from toxin to therapeutic agent. *Eur J Neurol* 4: S1–S3
- Aoki KR (2001) Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol* 8: 21–19
- Awaad Y et al. (1999) Treatment of childhood myoclonus with botulinum toxin type A. *J Child Neurol* 14: 781–786
- Awaad Y et al. (2000) High dose of botulinum toxin type-A (BTX): safety and efficacy in patients with cerebral palsy. *Mov Disord* 15 (suppl 3): 137
- Baker R (2000) Botulinum toxin A for treatment of dynamic equinus spasticity associated with cerebral palsy: results of double-blind placebo controlled dose-ranging study. *Dev Med Child Neurol* 42 (suppl 84): 10
- Berger W (1998) Characteristics of locomotor control in children with cerebral palsy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 22 (4): 579–582
- Bleck EB (1987) Orthopaedic management in cerebral palsy. *Mac Keith Press*, London, pp 142–212
- Borton D, Walker K, Nattrass G, Graham HK (1998) Calf lengthening in Cerebral Palsy – Risk factor outcome analysis. *AACPDM San Antonio*. *Dev Med Child Neurol* 40 (suppl)
- Boyd R, Graham HK (1997) Botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy: indications and outcome. *Eur J Neurol* 4: S15–S22
- Boyd RN, Starr R, Wolfe R, Graham HK (2000) Biomechanical transformation of the gastroc-soleus muscle with botulinum toxin A in children with cerebral Palsy. *Dev Med Child Neurol* 42: 32–41
- Boyd RN, Hays RM (2001) Current evidence for the use of botulinum toxin type A in the management of children with cerebral palsy: a systematic review. *Eur J Neurol* 8: 1–20
- Boyd RN, Morris ME, Graham HK (2001) Management of upper limb dysfunction in children with cerebral palsy: a systematic review. *Eur J Neurol* 8 (suppl 5): 150–166
- Chell J, Hunter JB (2001) Urinary incontinence following botulinum toxin A injection in cerebral palsy. Abstract of the 20th EPOS meeting, Montpellier, France (April 4–7)
- Corry I, Cosgrove A, Duffy C, McNeil S, Taylor T, Graham H (1998) Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus, a randomised prospective trial. *J Pediatr Orthop* 18: 304–311
- Coleman GJ, King JA, Reddihough DS (1995) A pilot evaluation of conductive education based intervention for children with cerebral palsy: the Tongala project. *J Pediatr Child Health* 31: 412–417
- Cosgrove AP, Corry IS, Graham HK (1994) Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 36: 386–396
- Damiano DL, Quinlivan J, Owen BF, Shaffrey M, Abel MF (2001) Spasticity versus strength in cerebral palsy: relationships among involuntary resistance, voluntary torque, and motor function. *Eur J Neurol* 8 (suppl 5): 40–49
- Desloovere K, Molenaers G, Jonkers I, Van Deun S, Nijs J (2000) The effect of combined botulinum toxin injections and serial casting on gait disorders in cerebral palsy. *Gait Posture* 12: 57
- Desloovere K, Molenaers G, Jonkers I, De Cat J, De Borre L, Nijs J, Eyssen M, Pauwels P, De Cock P (2001) A randomised study of botulinum toxin A & casting in the ambulant child with cerebral palsy using objective measures. *Eur J Neurol* 8 (suppl 5): 75–87
- Fabry G, Liu XC, Molenaers G (1999) Gait patterns in patients with spastic diplegic cerebral palsy who underwent staged operations. *J Pediatr Orthop* 8: 33–38
- Fettters L, Kluisick J (1996) The effect of neurodevelopmental treatment versus practice on the reaching of children with spastic cerebral palsy. *Phys Ther* 76: 346–358
- Flett PJ, Stern LM, Waddy H, Connell TM, Seeger JD, Gibson SK (1999) Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 35: 71–77
- Gage JR (1991) *Gait Analysis in Cerebral Palsy*. Mac Keith Press, London, pp 101–131
- Goldstein EM (2001) Spasticity management: an overview. *J Child Neurol* 16: 16–23
- Goldstein M, Harper DC (2001) Management of cerebral palsy: equinus gait. *Dev Med Child Neurol* 43: 563–569
- Graham HK, Aoki KR, Autti-Rämö I et al. (2000) Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture* 11: 67–79
- Hesse S, Reiter F, Konrad M, Jahnke MT (1998) Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Clin Rehabil* 12: 381–388
- Koman LA et al. (2001) Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of equinus foot deformity in cerebral palsy: a multicenter, open-label clinical trial. *Pediatrics* 108: 1062–1071
- Law M, Russell D, Pollock N, Rosenbaum P, Walter S, King G (1997) A comparison of intensive neurodevelopmental therapy plus casting and a regular occupational therapy program for children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 39: 664–670
- Leach J (1997) Children undergoing treatment with botulinum toxin: the role of the physical therapist. *Muscle Nerve* 1997 (suppl 6): S194–S207
- Leonard CT, Hirschfeld H, Forsberg H (1991) The development of independent walking in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 33: 567–577
- Misiaszek JE, Pearson KG (2002) Adaptive changes in locomotor activity following botulinum toxin injection in ankle extensor muscles of cats. *J Neurophysiol* 87: 229–239
- Molenaers G, Desloovere K, Eyssen M, De Cat J, Jonkers I, P De Cock (1999) Botulinum toxin type A treatment of cerebral palsy: an integrated approach. *Eur J Neurol* 6 (suppl 4): S51–S57
- Molenaers G, Desloovere K, Jonkers I, Glorieux F, De Cock P (1999) The effect of multilevel botulinum toxin type A treatment combined with short leg casting and orthotic management on the gait of CP children. *Gait and posture* 10: 74
- Molenaers G, Eyssen M, Desloovere K, Jonkers I, De Cock P (1999) A multilevel approach to botulinum toxin type A treatment of the (ilio)psaos in spasticity in cerebral palsy. *Eur J Neurol* 6 (suppl 4): S59–S62
- Okamoto T, Okamoto K (2001) Electromyographic characteristics at the onset of independent walking in infancy. *Electromyography and Clinical Neurophysiology* 41: 33–41
- Ong HT, Chong HN, Yap SSP (2001) Comprehensive management of spasticity in cerebral palsy: Role of physical therapy and other adjunctive treatments. *Singapore Pediatr J* 43: 133–136
- Polak F, Morton R, Ward C, Wallace WA, Döderlein L, Siebel A (2002) Double-blind comparison study of two doses of botulinum toxin A injected into the calf muscles in children with hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 44: 551–555
- Rang M, Silver R, de la Garza J (1986) Cerebral palsy. In: Lovell WW, Winter RB (eds) *Paediatric orthopaedics* (2 nd edn) Lippincott, Philadelphia, pp 345–396
- Reddihough DS, King J, Coleman G, Catanese T (1998) Efficacy of programs based on conductive education for young children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 40: 763–770
- Renshaw T, Green NE, Griffin PP, Root L (1995) Cerebral Palsy: Orthopedic management. *J Bone Joint Surg* 77: 1590–1606
- Sanders I, Shaari C, Amirali LAY (1999) The glyco-gen depletion assay and the measurement of botulinum toxin injections. Abstract from International Conference on basic and therapeutic aspects of botulinum and tetanus toxins, Orlando/FL, Nov 16–18 1999 (p 33)
- Smedal T, Gjelsvik B, Lygren H, Borgmann R, Waje-Andreassen U, Gronning M (2001) Botulinum toxin A and effect on spasticity. *Tidsskr Nor Laegeforen* 121: 3277–3280
- Suliman IA, Lindgren JU, Gillberg PG, Diab KM, Adem A (1997) Effect of immobilization on skeletal muscle nicotinic cholinergic receptors in the rat. *Neuroreport* 8: 2821–2824
- Suputtitada A (2000) Managing spasticity in pediatric cerebral palsy using very low dose of botulinum toxin type A: preliminary report. *Am J Phys Med Rehabil* 79: 320–326
- Sutherland DH, Santi M, Abel MF (1990) Treatment of stiff-knee gait in cerebral palsy: a comparison by gait analysis of distal rectus femoris transfer versus proximal rectus release. *J Pediatr Orthop* 10: 433–441
- Terence ES (2001) Clinical utility of botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy: comprehensive review. *J Child Neurol* 16: 37–46
- Wenger DR, Rang M (1993) *The art and practice of children's orthopaedics*. Raven, New York
- Willenborg MJ, Shilt JS, Smith BP, Estrada RL, Castle JA, Koman LA (2002) Technique for iliopsoas ultrasound-guided active electromyography-directed botulinum A toxin injection in cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 22: 165–168
- Zurcher AW, Molenaers G, Fabry G (1999) Treatment of equinus in young children with hemiplegic cerebral palsy: recurrence after achilles tendon lengthening and kinematic and kinetic evaluation of treatment with botulinum toxin. *Gait Posture* 10: 90