

# NEUROPÄDIATRIE

## in Klinik und Praxis

02  
2006

Official Journal of the Academy of Education of the Society for Neuropediatrics  
(Gesellschaft für Neuropädiatrie)

Herausgeber: F. Aksu, Datteln



### Editorial

- **Botulinumtoxin:**  
Interventionsstrategie  
der Neuropädiatrie –  
ein Update



### Originalien / Übersichten

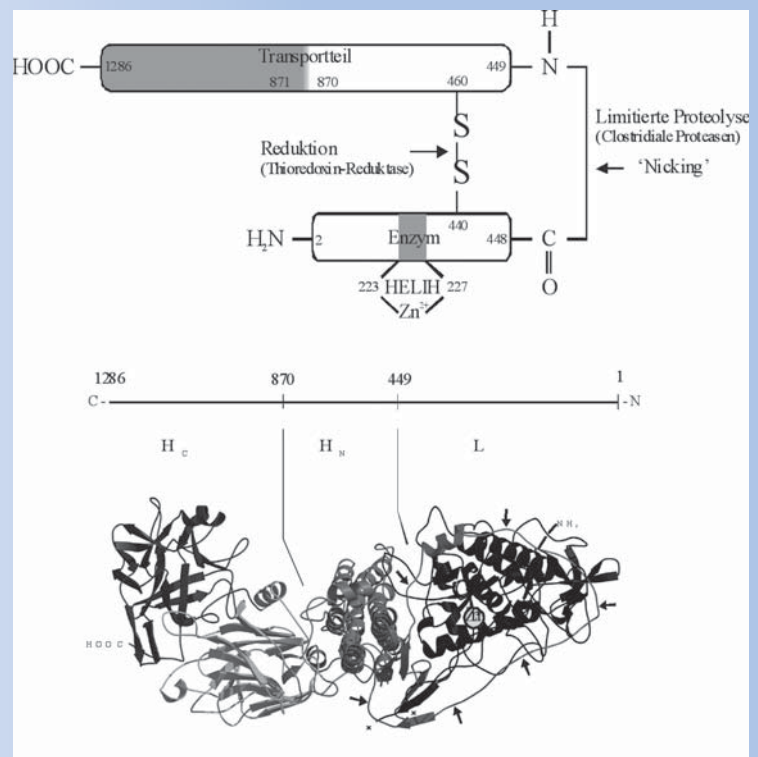
- **Pharmakologie und  
Sicherheit**
- **Indikationen und  
Evidenzen**
- **Lokaler Therapieeffekt  
und Injektionstechnik**
- **Outcome-Evaluation  
an der unteren  
Extremität**



### Mitteilungen

- **Forschung**
- **Verbände**

- **Personalia**
- **Verschiedenes**
- **Industrie**
- **Kongresse**
- **Vorschau**



[www.neuropaediatrie-online.com](http://www.neuropaediatrie-online.com) · This journal is listed in Index Medicus

Offizielles Organ  
der Akademie für  
Fortbildung der  
Gesellschaft für  
Neuropädiatrie e.V.

# NEUROPÄDIATRIE

## in Klinik und Praxis

Heft 2/2006

### Inhalt · Contents



Die Cornelia de Lange-Medaille 2005 wurde von der Dutch Society of Child Neurology an Prof. Dr. med. Dr. h.c. Folker Hanefeld verliehen.



Gesellschaft für Neuropädiatrie

Die Bewerbungsfrist für den Wissenschaftspreis der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. läuft am 01.07.2006 ab.

Titelbild: Schematische und räumliche Darstellung der Struktur von Botulinumtoxin A. S.-H. Lee, H. Bigalke, 2006.

#### Editorial · Editorial

##### Botulinumtoxin: Interventionsstrategie der Neuropädiatrie – ein Update

Botulinum Toxin: Principles of intervention in paediatric neurology – An Update

F. Heinen .....50

#### Originalien/Übersichten · Original/Review articles

##### Botulinumtoxin – Pharmakologie, Sicherheit und sekundäre Non-Response durch Antikörper

Botulinum Toxin – Pharmacology, safety and secondary non-responders due to antibodies

S.-H. Lee, H. Bigalke .....52

##### Botulinumtoxin – Indikationen und Evidenzen in der Neuropädiatrie

Botulinum Toxin – Indications and evidence based application in paediatric neurology

A.S. Schroeder, S. Berweck, F. Heinen .....58

##### Botulinumtoxin – Lokaler Therapieeffekt und Injektionstechnik

Botulinum Toxin – Local outcome and Injection techniques

S. Berweck, A.S. Schroeder, S.-H. Lee, F. Heinen .....64

##### Botulinumtoxin – Outcome-Evaluation an der unteren Extremität

Botulinum Toxin – Outcome evaluation methods of the lower limb

B. Westhoff, A. Reissig .....70

#### Mitteilungen · Communications

Verbände · Societies .....80

Personalien · Personalia .....81

Verschiedenes · Miscellaneous .....81

Industrie · Industry .....84

Forschung · Research .....85

Kongresse · Congress announcements .....86

Vorschau · Preview .....86

[www.neuropaediatrie-online.com](http://www.neuropaediatrie-online.com)

#### Impressum

Herausgeber: F. Aksu, Datteln

Redaktion: F. Aksu (verantwortlich)  
· M. Blankenburg, Datteln · S.  
Friedrichsdorf, Minneapolis/St. Paul  
· Angela M. Kaindl, Berlin

#### Wissenschaftlicher Beirat:

H. Bode, Ulm · E. Boltshauser, Zürich  
· C. G. Bönnemann, Philadelphia ·  
U. Brandl, Jena · H.-J. Christen,  
Hannover · S. Friedrichsdorf,  
Minneapolis/St. Paul · Jutta Gärtner,  
Göttingen · F. Heinen, München · G.  
F. Hoffmann, Heidelberg · C. Hü-  
bner, Berlin · D. Karch, Maulbronn  
· A. Kohlschütter, Hamburg · R.  
Korinthenberg, Freiburg · E. Ma-  
yatepek, Düsseldorf · P. Meinecke,  
Hamburg · B. Neubauer, Gießen · C.  
Panteliadis, Thessaloniki · Barbara  
Plecko, Graz · B. Schmitt, Zürich · N.  
Sörensen, Würzburg · M. Spranger,  
Bremen · Maja Steinlin, Bern · Sylvia  
Stöckler-Ipsiroglu, Vancouver · V.  
Straub, Newcastle upon Tyne · Ute  
Thyen, Lübeck · Ingrid Tuxhorn,  
Bielefeld · D. Uhlenbrock, Dortmund  
· S. Unkelbach, Volkach/Main · T.  
Voit, Essen · B. Wilken, Kassel · B.  
Zernikow, Datteln · Petra Zwirner,  
Datteln

Layout: Atelier Schmidt-Römhild

Anschrift der Redaktion: Redaktion  
Neuropädiatrie, Vestische Kinder-  
und Jugendklinik Datteln, Postfach  
1351, D-45704 Datteln, Telefon  
02363/975 230, Fax 02363/975 393,  
E-mail: [neuropaediatrie@schmidt-roemhild.com](mailto:neuropaediatrie@schmidt-roemhild.com)

Anschrift von Verlag und  
Anzeigenverwaltung:  
Max Schmidt-Römhild-Verlag,  
Hausadresse: Mengstraße 16, 23552  
Lübeck, Großkundenadresse: 23547  
Lübeck, Telefon: 0451/7031-01  
Fax 0451/7031-253, E-mail:  
[anzeigen@schmidt-roemhild.com](mailto:anzeigen@schmidt-roemhild.com)

Erscheinungsweise: 4x jährlich  
Januar, April, Juli, Oktober

Bezugsmöglichkeiten: Einzelheft  
€ 9,50 zzgl. Versandkosten;  
Jahresabonnement € 36,- zzgl.  
Versandkosten (€ 3,- Inland,  
€ 6,50 Ausland)

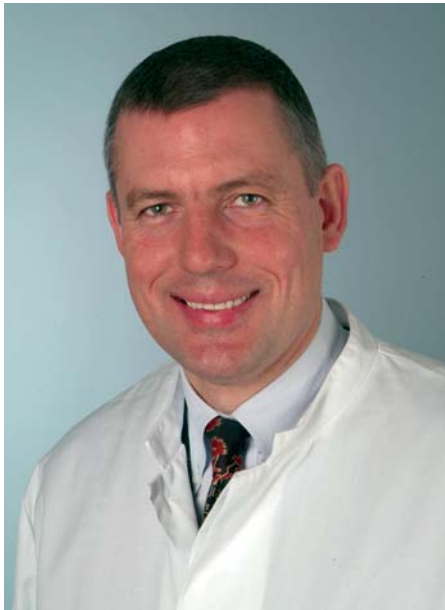
Anzeigenpreisliste:  
Nr. 1 vom 1. Dezember 2001  
Namentlich gekennzeichnete  
Beiträge brauchen sich nicht  
unbedingt mit der Meinung des  
Herausgebers und der Redaktion  
zu decken.

Für unverlangt eingesandte Beiträ-  
ge und Fotos lehnt der Verlag die  
Verantwortung ab.

© 2006 Die Zeitschrift und alle  
in ihr enthaltenen Beiträge und  
Abbildungen sind urheberrecht-  
lich geschützt. Jede Verwertung  
außerhalb der engen Grenzen des  
Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zu-  
stimmung des Verlages unzulässig  
und strafbar. Das gilt insbesondere  
für Vervielfältigungen, Überset-  
zungen, Mikroverfilmung und die  
Einspeicherung und Bearbeitung in  
elektronischen Systemen.

ISSN 1619-3873

# Botulinumtoxin: Interventionsstrategie der Neuropädiatrie – ein Update



Ein Heft „Neuropädiatrie in Klinik und Praxis“, welches den Stellenwert von Botulinumtoxin in der Therapie neuropädiatrischer Erkrankungen abbildet, entsteht notwendigerweise als „Team-approach“. Ich freue mich sehr, dass sich mit den Universitätskliniken München und Freiburg zwei aktive neuropädiatrischen Gruppen haben finden lassen, die in enger Zusammenarbeit und Absprache diese Übersichten haben entstehen lassen. Besonders freue ich mich über den Beitrag von Frau PD Dr. med. Bettina Westhoff aus einer der führenden kinderorthopädischen Kliniken, dem Universitätsklinikum Düsseldorf und die grundlagenorientierte Unterstützung durch Prof. Dr. med. Hans Bigalke aus dem Institut für Toxikologie der Medizinischen Hochschule Hannover.

► **Botulinumtoxin ist ein etablierter Baustein in einem multimodalen, interdisziplinären Therapiekonzept.** Seit der Einführung in die Neuropädiatrie vor nun fast 1½ Jahrzehnten ist Botulinumtoxin weltweit etabliert, aber in seiner Anwendung nicht standardisiert. Besonders wichtig erscheint der Aspekt, dass die durch eine Behandlung mit botulinumtoxin-induzierten biomechanischen Veränderungen im Rahmen einer Funktionstherapie/Physiotherapie in funktionelle Gewinne für den Patienten zu überführen sind, idealerweise dargestellt als positive Veränderung auf der ICF-Ebene „Partizipation“. Das Credo an dieser Stelle lautet, dass

eine therapieentscheidende Person – sowohl prä- als auch post-Botulinumtoxin – die/der kompetente Physiotherapeut/in ist. Nur mit ihr/ihm ist grundsätzlich eine weitere Verbesserung der Behandlungsergebnisse erreichbar [8].

► **Botulinumtoxin kommt bei dem Patienten an.**

Was vor Beginn der Botulinumtoxin-Therapie als nicht möglich und vermessenes erschien, ist heute durch die Arbeit mehrerer internationaler Arbeitsgruppen bestätigt [6, 9]:

- Botulinumtoxin spielt für die Hüftprotektion eine wesentliche Rolle.
- Botulinumtoxin kann orthopädische Operationen auf einen späteren (vom entwicklungsneurologischen Standpunkt wesentlich geeigneteren) Zeitpunkt verlegen.
- Botulinumtoxin kann die Gesamtzahl der Operationen und die Notwendigkeit von Re-Operationen reduzieren.

► Nachdem die Etablierung dieses Verfahrens durch die Neuropädiatrie, Sozialpädiatrie und Kinderorthopädie gelungen ist, bleibt die Standardisierung hinsichtlich Indikationen, Technik, Dosierungen, Analgosedierung etc. Aufgabe der Zukunft [7].

► Jede Therapie – insbesondere die Therapie chronischer neuropädiatrischer Erkrankungen – gehört von Zeit zu Zeit auf den kritischen Prüfstand. In der Summe müssen wir dabei feststellen, dass trotz weiter Verbreitung von Botulinumtoxin viele Bereiche dieser Therapie nicht durch qualitativ ausreichende Studien belegt werden können. Die Anwender von Botulinumtoxin stehen in der Gefahr, eine weitere Verbreitung der Behandlungsmethode ohne ausreichende Evidenzen zuzulassen [1, 11]. Fazit kann hier nur sein, dass – wo immer möglich – (a) Interventions- und Therapieevaluationsstudien mit präziser Fragestellung durchgeführt werden, dass (b) neben dem Blick auf Inanspruchnahmepopulationen einzelner Einrichtungen auch die Epidemiologie berücksichtigt wird und dass (c) die im Rahmen der evidenz-basierten-Medizin erkennbaren methodischen Weiterentwicklungen in Richtung qualitative Forschung genutzt werden [4]. Wir sind uns bewusst, dass hier der „Konjunktiv der Zukunft“ und nicht der „Präsens der Gegenwart“ spricht [2, 3].

► Therapiekonzepte zu Cerebralpareesen (CP) sollten dauerhaft in eine Forschung eingebunden sein, die sowohl die Grundlagen zu Ätiologie und Pathophysiologie erarbeitet, als auch strukturierte klinische Versorgungsforschung leistet [5, 10].

Für die CP als eines der großen Themen der Neuropädiatrie ist wesentlich mehr Forschung notwendig.

## Literatur

1. Ade-Hall R, Moore A (2000) Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD001408.
2. Forssberg H, Tedroff K (1997) Botulinum toxin treatment in cerebral palsy: intervention with poor evaluation? *Dev Med Child Neurol*, 39: 635-640.
3. Gough M, Fairhurst C, Shortland AP (2005) Botulinum toxin and cerebral palsy: time for reflection? *Dev Med Child Neurol*, 47 (10): 709-712.
4. Greenhalgh T (2000) Einführung in die Evidence-based Medicine. Berlin, Göttingen, Toronto, Seattle: Hans-Huber-Verlag.
5. Hagglund G, Andersson S, Duppe H et al. (2005) Prevention of dislocation of the hip in children with cerebral palsy. The first ten years of a population-based prevention programme. *J Bone Joint Surg Br*, 87 (1): 95-101.
6. Hagglund G, Andersson S, Duppe H et al. (2005) Prevention of severe contractures might replace multilevel surgery in cerebral palsy: results of a population-based health care programme and new techniques to reduce spasticity. *J Pediatr Orthop B*, 14 (4): 268-272.
7. Kinnett D (2004) Botulinum toxin A injections in children: technique and dosing issues. *Am J Phys Med Rehabil*, 83(10 Suppl): S. 59-64.
8. Mayston M (2005) Evidence-based physical therapy for the management of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 47 (12): 795.
9. Molenaers G, Desloovere K, De Cat J (2004) Botulinum toxin A in the treatment of infantile cerebral palsy. Taking into account multilevel, integrated treatment. *Orthopäde*, 33 (10): 1119-1128.
10. Staudt M, Pavlova M, Bohm S et al. (2003) Pyramidal tract damage correlates with motor dysfunction in bilateral periventricular leukomalacia (PVL). *Neuropediatrics*, 34 (4): 182-188.
11. Wasiak J, Hoare B, Wallen M (2004) Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD003469.

Prof. Dr. med. F. Heinen, München  
Gastschriftleiter



## Vertrauen in die Epilepsitherapie.

schnell und zuverlässig<sup>1,2</sup>

gut verträglich<sup>1,3</sup>

niedrig dosierte Monotherapie



# TOPAMAX®

Einfach ein gutes Gefühl

1 Arroyo S et al.; Randomized Dose-Controlled Study of Topiramate as First-line Therapy in Epilepsy; Acta Neurol Scand 2005; 112: 214-222  
2 Großel J et al.; Experience with Topiramate Monotherapy in Elderly Patients with Recent-onset Epilepsy; Acta Neurol Scand 2005; 112: 144-150  
3 Faught E et al.; Tolerability and Safety of Topiramate as First-line Monotherapy in 1000 + Epilepsy Patients; Epilepsia 2003; 44 (Suppl. 9): 100

**TOPAMAX® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten, 25 mg/50 mg Kapseln. Wirkstoff:** Topiramat. **Zusammensetzung:** 1 Filmtbl. TOPAMAX 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg enth.: 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Topiramat. 1 Kapsel TOPAMAX 25 mg/50 mg enth.: 25 mg/50 mg Topiramat. Sonst. Bestandt.: Filmtbl.: Lactose-Monohydrat, Vorverkleist. Stärke (Maisstärke), Mikrokrist. Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Carnaubawachs, Farbstoffzuber. (enth.: Hypromellose, Macrogol 400 u. Polysorbat 80 sowie farbabh. E171 u. E172 (25 mg Filmtbl. nur E171)). Kapseln: Gelatine, Sacrose, Maisstärke, Povidon, Celluloseacetat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat, E171, Farbstoffzuber. (enth.: E172, Ger. Wasser, Schellack, SDA 3A Alkohol, Butan-1-ol, Hypromellose, Propylenglycol, Ammoniumhydroxid, Simeticon). **Anw.geb.:** Monotherapie b. Erw. u. Kdrn. ab 2 Jahren m. neu diagn. Epilepsie od. zur Umstellung auf Monotherapie. Zusatztherapie b. Erw. u. Kdrn. ab 2 Jahren m. fokalen epilept. Anfällen mit od. ohne sek. Generalisier., primär general. ton.-kln. Anfällen u. epilept. Anfällen b. Lennox-Gastaut-Syndr. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. Wirkstoff od. sonst. Bestandt.; Kdr. unter 2 Jahren; akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom; Schwangersch., Stillzeit. Vorsicht bei: Eingeschr. Nierenfunkt. (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min); Nephrolithiasis und diesbezüglich. Prädisposition; eingeschr. Leberfunkt.; Gewichtsverlust. Metabol. Azidose: Pat. währ. d. Therapie hinsichtl. metabol. Azidose unters.; abh. v. d. klin. Situat. kann diese Unters. d. Bestimm. v. Bicarbonat od. Chlorid i. Serum od. Blutgasanalysen beinhalten. Wenn sich e. metabol. Azidose entwickelt od. fortbesteht, Verring. d. Dosis od. d. Beendigung d. Bhdg. in Betr. ziehen (Dosis ausschleichen). Stimmungsschwank./Depression: Erhöht. Inzidenz v. Stimmungsschwank. u. Depression beob. **Nebenwirk.:** Sehr häufig: Müdigk., Schwindel, Ataxie, Sprach-/Sprechstörg., Parästhesie, Nystagm., Benommenh., Nervosität, psychomot. Verlangsam., Gedächtnisstörg., Verwirrtheit, Appetitlosigkeit, Ängstlichk., Konzentrat.-/Aufmerksamk.störg., Depress., Übelk., Gewichtsverl., Kopfschm., Doppelbilder u. and. Sehstörg.. Häufig: Psychose, psychot. Sympt. u. aggr. Verhalt., Geschmacksveränd., Erregung/Agitation, kogn. Probl., Stimmungsschwank., emot. Labilität, Koordinat.störg., Gangstörg., Apathie, abd. Beschw., Asthenie, Stimmungsprobl., Leukopenie, Nephrolithiasis, Tremor. Gelegentlich: Suizidgedanken u. -versuche. Selten: Oligohydrosis, metabol. Azidose. Sehr selten: Hypospadie beim Neugebor. nach Anwendg. währ. Schwangersch., kausal. Zus.hang bisher nicht gesichert; Suizide, thromboembol. Ereign. (Einzelfälle), Kausalzus.hang mit Topiramat konnte nicht hergest. werden. Außerd.: Berichte üb. erhöh. Leberfunktionswerte; Einzelf. v.: Hepatitis u. Leberversagen b. Pat., die m. einer Vielzahl v. Arzneim. behandelt wurden, bullöse Haut- u. Schleimhautreakt. (einschl. Erythema multiforme, Pemphigus, Stevens-Johnson-Syndrom u. toxische epidermale Nekrolyse), wobei Mehrzahl d. Fälle b. Pat. auftr., d. weit. Arzneim. einnahmen, d. auch m. bullösen Haut- u. Schleimhautreakt. in Zus.hang stehen, akute Myopie u. sekundäres Engwinkelglaukom (kann begleitet sein v. supraziliärem Ödem mit Vorverlagerung v. Linse u. Iris). Kdr. ab 2 Jahren: Über die o.g. NW hinaus wurden zusätzl. folg. NW beob.: Hyperkinesien, Halluz., Verhaltensauffälligk., verstärkt. Speichelfluss. **Stand d. Inform.:** 04/05. **Verschreibungspflichtig.** JANSSEN-CILAG GmbH, 41457 Neuss.



JANSSEN-CILAG  
[Zukunftsarbeit]

# Botulinumtoxin – Pharmakologie, Sicherheit und sekundäre Non-Response durch Antikörper

S.-H. LEE<sup>1</sup>, H. BIGALKE<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie, Kinderklinik und Poliklinik im Dr. v. Hauner'schen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München

<sup>2</sup> Institut für Toxikologie, Medizinische Hochschule Hannover

## Zusammenfassung

Botulinumtoxin Typ A (BoNT/A) ist eines von 7 serologisch unterscheidbaren, clostridiellen Neurotoxinen, welche von *Clostridium botulinum* als einkettige Proteine synthetisiert werden. BoNT/A wird bei einigen neurologischen Erkrankungen therapeutisch genutzt. Nach lokaler, intramuskulärer Applikation paralyisiert der behandelte Muskel. Die Paralyse wird durch eine Hemmung der Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin verursacht. Die Wirkung ist lokal begrenzt und reversibel.

Es können aber dosisabhängig Fernwirkungen auftreten. Bisher gibt es keine Anhaltspunkte für klinisch relevante Langzeitnebenwirkungen.

Sekundäre Non-Response kann verursacht werden durch falsche Injektionstechnik, unzureichend gewichtete Muskeln, Zunahme der Fibrose eines Muskels durch die Spastizität sowie durch die Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen BoNT/A. Nach publizierten Daten aus den 90er Jahren konnten auch bei Kindern mit CP (Cerebralparese) in Folge der Therapie mit BoNT/A-Antikörper gegen das Toxin nachgewiesen werden. Mit der Weiterentwicklung der Präparationen scheint sich die antikörperbedingte sekundäre Non-Response zu vermindern.

BoNT/A hat sich in Langzeitstudien als wirksames und sicheres Medikament zur Behandlung der Spastizität bei Kindern etabliert.

## Schlüsselwörter

Botulinumtoxin, Spastizität, sekundäre Non-Response

## Botulinum Toxin – Pharmacology, Safety and Secondary Non-responders due to Antibodies

## Abstract

Botulinum Toxin type A (BoNT/A) is one of seven serologically distinct neurotoxins. It is produced by *Clostridium botulinum* as a single chain polypeptide. BoNT/A is the drug of choice for the treatment of several forms of neurological disorders. After local, intramuscular application, BoNT/A inhibits the release of the neurotransmitter acetylcholine, which results in a dose-dependent paralysis of the treated muscle. The effect is locally restricted and reversible. Dose-dependent systemic effects might occur, but to date published data have not shown any evidence of clinically relevant long-term adverse effects.

Secondary non-response can be caused by incorrect injection techniques, clinico-biomechanically inadequately weighted muscles, increased muscle fibrosis due to spasticity, and neutralization of BoNT/A due to formation of antibodies. Clinically relevant antibody-formation was published for children with CP treated with BoNT/A during the 1990's. With further development of BoNT/A preparations, antibody-related non-response seems to decrease.

BoNT/A was established in long-term studies as a potent, safe and reversible medication in the treatment of spasticity.

## Key words

Botulinum toxin, spasticity, secondary non-response

## Bibliography

Neuropädiatrie 2006; 5: 52–56, © Schmidt-Roemhild-Verlag Luebeck, Germany; ISSN 1619-3873; NLM ID 101166293

## Einleitung

Botulinumneurotoxine sind Pathogenitätsfaktoren von *Clostridia botulinum* grampositive, stäbchenförmige, anaerobe Bakterien. Die Familie umfasst sieben serologisch unterscheidbare Neurotoxine. Sie bestehen jeweils aus drei funktionell abgrenzbaren Teilen. Zwei Teile navigieren den dritten Teil zum Wirkort. Der Name Botulinumtoxin leitet sich von „botulus“ ab, die lateinische Übersetzung von „die Wurst“. Erstmals wurden Vergiftungen mit dem „Wurstgift“ von dem Arzt Justinus Kerner zu Beginn des 19. Jahrhunderts dokumentiert (12, 13). Seit Mitte der achtziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts wird Botulinumtoxin Typ A therapeutisch genutzt (20). Erst sehr zögerlich, mittlerweile aber als therapeutischer Standard, wird Botulinumtoxin bei unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen eingesetzt, die durch eine lokal begrenzte überschießende cholinerge Aktivität verursacht werden. Diese verstärkte Aktivität kann sowohl vegetative als auch motorische Störungen auslösen, z. B. eine Hyperhidrose, Dystonie oder Spastizität (7). Auch bei der Behandlung kindlicher Spastizitäten stellte das Toxin einen Durchbruch in der Therapie dar (2, 19). Im Folgenden wird Botulinumneurotoxin Typ A beschrieben, sein Wirkmechanismus erläutert, und es werden verschiedene Anwendungen und ihre Grenzen dargestellt.

## 1. Struktur und Typisierung des Botulinumtoxin

Botulinumneurotoxine (BoNT) sind Proteine mit einem Molekulargewicht von etwa 150 kDa. Sie werden als Typ A, B, C1, D, E, F und G bezeichnet. Giftig für den Menschen sind nur die Typen A, B, E und F. Gelangen sie jedoch unter Umgehung des Gastro-Intestinal-Traktes in den Organismus, sind alle Toxintypen wirk-

sam. Die Toxine werden als einkettige inaktive Proteine von den Bakterien exprimiert. Coexprimierte bakterielle Proteasen spalten das jeweilige Protein an einer dafür vorgesehenen Stelle in zwei, über eine Disulphidbrücke noch miteinander verbundene Ketten unterschiedlicher Länge. Durch diese Aktivierung entsteht das eigentliche Neurotoxin (1). Die schwere Kette (100 kDa) besteht aus zwei funktionell unterschiedlichen Fragmenten. Das C-terminale Fragment enthält die Bindungsdomäne, die an einen präsynaptisch lokalisierten Rezeptor bindet. Das N-terminale Fragment ist für die Translokation der leichten Kette ins Zytosol verantwortlich. Die leichte Kette (50 kDa) ist der eigentliche Wirkteil, eine hochspezifische Protease (1).

## 2. Wirkung von Botulinumtoxin

Die Wirkung von BoNT beruht auf einer vollständig reversiblen Hemmung der Azetylcholinfreisetzung aus cholin-

gen Nervenenden. Sie läuft in mehreren Schritten ab (4):

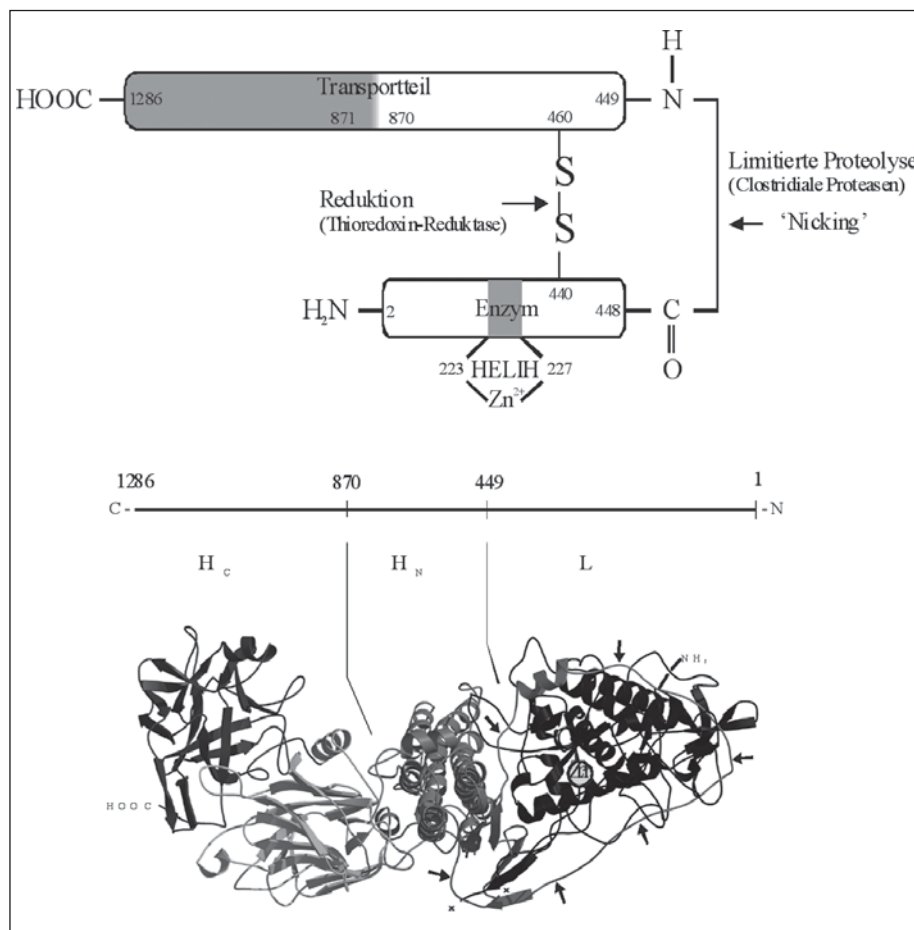
1. Bindung des Toxins an zellständige Rezeptoren
2. Internalisierung durch rezeptorvermittelte Endozytose
3. Navigation in späte Endosomen, in deren sauren Inhalt eine Transformationsänderung des Moleküls erfolgt
4. Translokation der disulphidbrückenhaltigen Sequenz ins Zytosol
5. Reduktion der Disulphidbrücke durch zelluläre Redoxsysteme
6. Translokation der leichten Kette aus dem Endosom ins Zytosol
7. Spaltung des Substrates und nachfolgende Hemmung der Azetylcholinfreisetzung

Die Internalisierung des BoNT erfolgt über eine rezeptorvermittelte, energie- und temperaturabhängige Endozytose (1). Hierbei erkennt die schwere Kette über den C-terminalen Teil neuronenspezifische Ganglioside. Über die Ganglioside wird das Toxin auf der Zelloberfläche an-

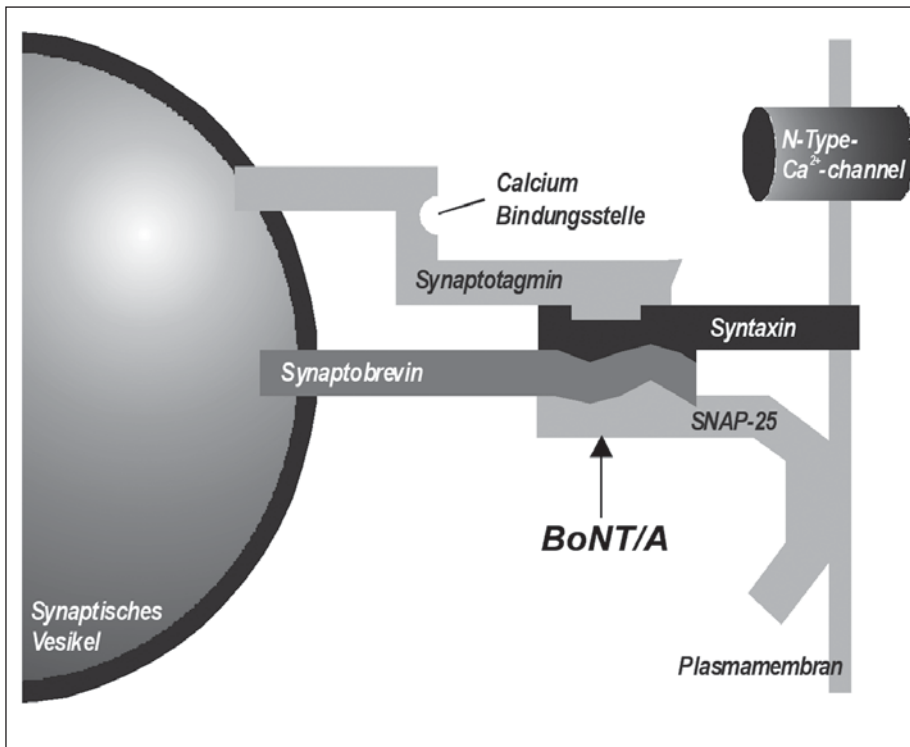
gereichert (18). Der eigentliche Toxinrezeptor befindet sich im Lumen transmitterhaltiger Vesikel. Für BoNT/B und G ist es der N-terminale Teil von Synaptotagmin (5, 17) ein  $Ca^{2+}$ -Sensor, der die Fusion der Vesikelmembran mit der Plasmamembran reguliert. Der Rezeptor präsentiert sich während der Exocytose im synaptischen Spalt. Das an den Gangliosiden aufkonzentrierte Toxin bindet nur sehr effektiv am Synaptotagmin, welches für nur wenige Sekunden im synaptischen Spalt erscheint. Die Vesikelmembran schnürt sich wieder ein, wird endocytisiert und mit ihr das Toxin, welches sich nun innerhalb des Vesikels befindet. Das aufgenommene toxinhaltige Vesikel gelangt in das endosomale Kompartiment, in welchem Vesikel physiologischerweise zur erneuten Verwendung aufgearbeitet werden (21). Während der Reifung wird das Innere des Vesikels durch einen ATP-abhängigen Protonentransporter angesäuert. Durch das saure Milieu wird der N-terminale Teil der schweren Kette lipophiler und kann sich in die Membran des Endosoms einlagern. Zytosolisch lokalisierte Enzyme erlangen nun Zugang zur Disulphidbrücke, die im Nachfolgenden reduziert wird. Unter Bildung von Poren kann die freie, leichte Kette durch die Membran hindurch in das Zytosol der Zelle diffundieren, wo sie ihr Substrat spaltet. Es sind also zelluläre Enzyme, welche die Zelle vor freien Radikalen schützen, die aus dem zweikettigen Toxin das wirksame Fragment, die leichte Kette, freisetzen (1, 14). Diese leichten Ketten sind zinkhaltige Metalloproteasen (3). Ihre Substrate gehören zur Fusionsmaschinerie (Synaptobrevin II, Syntaxin und SNAP 25) neuronaler Zellen (9, 10). Durch Spaltung nur eines der Proteine unterbleibt die Verschmelzung der Vesikel mit der Plasmamembran. Somit kann kein Azetylcholin mehr in den synaptischen Spalt freigesetzt werden. Eine Beeinträchtigung der Nervenzelle selber findet hierdurch nicht statt. Durch das Fehlen der Azetylcholinfreisetzung wird jedoch die Informationsweiterleitung unterbunden.

## 3. Sicherheit, Nebenwirkungen und Wirkungsverlust

Wegen des hohen Molekulargewichtes von BoNT/A diffundiert das Toxin nach intramuskulärer Injektion nur sehr langsam aus dem Injektionsgebiet. Weiterhin verbleibt das Toxin über eine lange Zeitspanne in der Nervenzelle in seiner aktiven Form. Beide Vorgänge sind Voraussetzungen, um das Toxin als Medikament zu nutzen, denn eine schnelle Diffusion bewirkt Paralysen benachbarter Muskulatur und eine kurze Halbwertszeit verlangt



**Abb. 1:** Schematische und räumliche Darstellung der Struktur von Botulinumtoxin A (BoNT/A): Die Zahlen geben die Aminosäurepositionen an, zwischen denen Proteolyse oder Reduktion stattfindet. Die Transportkomponente (Aminosäure 449-1286) wird auch als schwere Kette H (h für heavy chain) und die Wirkkomponente (Aminosäure 1-448) als leichte Kette L (für light chain) bezeichnet. Letztere enthält das aktive Zentrum, eine zink-bindende Aminosäuresequenz. Die C-terminale Hälfte der Transportkomponente (AS 871-1286 H<sub>c</sub>) ist für die Bindung an den Zellrezeptor und der N-terminale Anteil (AS 449-870 H<sub>n</sub>) für die Translokation durch die Vesikelmembran verantwortlich



**Abb. 2:** Fusionskomplex mit Spaltstellen für Botulinumtoxin A (BoNT/A): Vesikel- und plasmamembranständige Proteine (Synaptobrevin II, Syntaxin und SNAP 25) verflechten sich calciumabhängig zu einem sich kontrahierenden Komplex, der zur Membranverschmelzung führt. Der Vorgang wird reguliert durch die Konzentration an freien Calciumionen, die bei Vorliegen des Ruhemembranpotentials sehr niedrig ist. Unter diesen Umständen verhindert ein weiteres vesikelmembranständiges Protein, Synaptotagmin, die Annäherung des Vesikels an die Plasmamembran. Depolarisiert die Zelle, öffnen sich spannungsabhängige Calciumkanäle und die Konzentration an freien Calciumionen steigt. Das Calcium bindet an Synaptotagmin und ruft eine Konformationsänderung hervor. Damit wird die Fusionsbremse gelöst

nach kürzeren Injektionsintervallen, was die Wahrscheinlichkeit von Anti-BoNT/A-Antikörperbildung erhöht. Trotz der lokalen Wirkung können aber dosisabhängig Paralysen benachbarter Muskel und sogar systemische Wirkungen verursacht werden. Unerwünschte lokale Wirkung kann eine umschriebene muskuläre Schwäche sein. Fernwirkungen von BoNT sind Blasen- und Darmentleerungsstörungen, Augen- und Lidmuskelschwäche sowie Schluckstörungen. Unerwünschte systemische Wirkungen sind grippeähnliche Symptome, die an eine Aktivierung des Immunsystems im Sinne einer Arzneimittelunverträglichkeit denken lassen. Nach Injektion sehr hoher Dosen kann darüber hinaus eine generalisierte Muskelschwäche auftreten (15). Die Gewährleistung einer technisch adäquaten Injektion, eine individuelle Aufklärung und die richtige Indikationsstellung sind Grundlagen der hohen Arzneimittelsicherheit von BoNT/A und sie minimieren das Auftreten von unerwünschten Wirkungen. Wie die erwünschten sind auch die unerwünschten Wirkungen von BoNT voll reversibel. Für Langzeitnebenwirkungen gibt es weder aus dem Bereich der Therapie der Dystoni-

en noch aus dem der Neuropädiatrie und Orthopädie bei der Therapie von Cerebrallähmungen (CP) Hinweise (16).

Einige Patienten sprechen nicht auf BoNT/A an. Dieses Versagen der Therapie (Non-Response) kann zeitlich unterschiedlich auftreten. Bei der primären Non-Response wirkt das Toxin bereits bei der ersten Therapieanwendung nicht. Der Grund könnte eine falsche Diagnosestellung sein. Beim sekundären Non-Response ist die Therapie zunächst erfolgreich, verliert aber im Verlauf wiederholter Anwendungen ihre Wirksamkeit. Häufige Gründe für eine sekundäre Non-Response sind eine falsche Injektionstechnik, ein biomechanisch unzureichend gewichteter Muskel oder aber Veränderungen der Muskeln durch Spastizität (Zunahme der nicht-BoNT-responsiven Fibrose).

Ein weiterer Grund für das Entstehen einer sekundären Non-Response ist die Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen BoNT. Die Wahrscheinlichkeit Antikörper zu bilden, steigt mit der applizierten Dosis und liegt zwischen 1-5 % bei der Behandlung von Dystonien. In den 90er Jahren lag sie bei ca. 30 % bei der Behandlung der Spastizität im Rahmen einer

**ERGENYL® Chronosphere® 100 mg Retardgranulat · ERGENYL® Chronosphere® 250 mg Retardgranulat · ERGENYL® Chronosphere® 500 mg Retardgranulat · ERGENYL® Chronosphere® 750 mg Retardgranulat · ERGENYL® Chronosphere® 1000 mg Retardgranulat. Wirkstoff:** Natriumvalproat, Valproinsäure. **Zusammensetzung:** Ergenyl® Chronosphere® 100 mg: 1 Beutel enth.: 66,66 mg Natriumvalproat u. 29,03 mg Valproinsäure (entspr. 100 mg Natriumvalproat). Ergenyl® Chronosphere® 250 mg: 1 Beutel enth.: 166,76 mg Natriumvalproat u. 72,61 mg Valproinsäure (entspr. 250 mg Natriumvalproat). Ergenyl® Chronosphere® 500 mg: 1 Beutel enth.: 333,3 mg Natriumvalproat u. 145,14 mg Valproinsäure (entspr. 500 mg Natriumvalproat). Ergenyl® Chronosphere® 750 mg: 1 Beutel enth.: 500,06 mg Natriumvalproat u. 217,75 mg Valproinsäure (entspr. 750 mg Natriumvalproat). Ergenyl® Chronosphere® 1000 mg: 1 Beutel enth.: 666,6 mg Natriumvalproat u. 290,27 mg Valproinsäure (entspr. 1000 mg Natriumvalproat). **Sonst. Bestandteile:** Hartparaffin, Glyceroldibehenat, Siliciumdioxid. **Anwendungsgebiete:** Behandl. v. akuten Manien, Prophylaxe bipol. Störungen. Behandl. v. generalisierten Anfällen (Absencen, myoklonisch, tonisch-klonisch, fokal, sekundär generalisiert). Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen (fokal mit einfacher u. komplexer Symptomatologie, fokal mit sekundärer Generalisation), wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepilept. Behandl. nicht ansprechen. Bei Kleinkindern nur in Ausnahmefällen Mittel erster Wahl, strenge Nutzen-Risiko-Abwägung, möglichst in Monotherapie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. valproinsäurehaltige Arzneimittel oder sonst. Bestandteile d. Arzneimittels, Lebererkrankungen (eigene oder Familienanamnese), schwerwiegende Leber- u. Pankreasfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen mit tödl. Ausgang während einer Valproinsäure-Therapie bei Geschwistern, hepat. Porphyrie, Blutgerinnungsstörungen. **Anwendung während Schwangerschaft u. Stillzeit:** Erhöhtes Risiko d. Entwicklung einer Fehlbildung d. Wirbelsäule, d. Rückenmarks oder anderer Fehlbildungen v. a. in Kombination mit anderen Antiepileptika beim werdenden Kind während d. Frühschwangerschaft. Seltene Entwicklungsverzögerungen. **Nebenwirkungen:** Störungen d. Blutgerinnung u. d. blutbildenden u. lymphat. Systems: Häufig: Thrombozytopenien, Leukopenien. Gelegentl.: periphere Ödeme u. Blutungen. Sehr selten: Beeinträchtigung d. Knochenmarkfunktion u. Lymphopenien, Neutropenien, Panzytopenien, Anämie. Erniedrigte Konz. v. Fibrinogen bzw. Faktor VIII, Hemmung d. sekundären Phase d. Plättchenaggregation, verlängerte Blutungszeit. Störungen d. immunolog. Reaktion: Seltene: Lupus erythematodes, Vasculitiden. Allerg. Reaktionen. Metabol. Störungen: Sehr häufig: Hyperammonämie, z. T. mit neurolog. Symptomen. Dosisabh. häufig: Gewichtszunahme, -abnahme, erhöhter Appetit, Appetitlosigkeit. Seltene: nach Absetzen reversibl. Fanconi-Syndrom. Psychiatr. Störungen: Gelegentl.: Reizbarkeit, Hyperaktivität, Verwirrtheit, Halluzinationen. Störungen d. zentral. Nervensystems: Dosisabh. häufig: Schläfrigkeit, Tremor, Parästhesien. Gelegentl.: Kopfschmerzen, Spastizität, Ataxie, Stupor bis hin zum transienten Koma, z. T. mit einer erhöhten Anfallsfrequenz, v. a. in Kombination mit Phenobarbital oder nach rascher Dosierhöhung. Gelegentl. kurz nach Anwendung Enzephalopathien, z. T. mit erhöhtem Ammoniakspiegel. Seltene: chron. Enzephalopathien mit neurolog. Symptomatik sowie Störungen höherer kortikaler Funktionen. Einzelfälle von Demenz mit zerebraler Atrophie. Berichte über reversibl. Parkinson-Syndrom. Bei Langzeittherapie zusammen mit anderen Antiepileptika Zeichen einer Enzephalopathie möglich: vermehrte Krampfanfälle, Antriebslosigkeit, Stupor, Muskelschwäche, Bewegungsstörungen, schwere Allgemeinveränderungen im EEG. Otologische/vestibuläre Störungen: Tinnitus, Hörverlust. Störungen im Gastrointestinaltrakt: Häufig: Diarrhö, Übelkeit, Magenschmerzen. Gelegentl.: Hypersalivation. Seltene: Schädigung der Bauchspeicheldrüse, teilweise mit tödl. Verlauf. Hepatobiliäre Störungen: Gelegentl. schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberfunktionsstörungen. Bei Kindern, besonders in Kombination mit anderen Antiepileptika, Risiko d. Leberschädigung deutlich erhöht. Dermatologische Störungen: Häufig: Haarausfall. Seltene: Erythema multiforme. Allerg. Reaktionen. Ausnahmefälle von schweren Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Lyell-Syndrom). Endokrinologische Störungen: Seltene: Amenorrhö, Dysmenorrhö, erhöhte Testosteronspiegel, polyzyst. Ovarien. Sonst. Nebenwirkungen: Bei Kindern Enuresis. **Verschreibungspflichtig.**

Stand: April 2005. AVS 415 05 050. Gekürzte Angaben – vollständige Information siehe Fach- bzw. Gebrauchsinformation, die wir Ihnen auf Wunsch gerne zur Verfügung stellen. Postanschrift: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Potsdamer Straße 8, 10785 Berlin



**sanofi aventis**

Das Wichtigste ist die Gesundheit

Neu!

# Der zuverlässige Begleiter für Ihre jungen Epilepsie-Patienten



❖ Jetzt neu als compliance-fördernde Mikroperlen

- ❖ Deutlich mehr Geschmeidigkeit bei der Einnahme
- ❖ Ohne Sandeffekt und angenehm geschmacksneutral





CP (8). Sekundäres Therapieversagen kann auch noch nach mehrfacher erfolgreicher Behandlung auftreten. Charakteristisch für das Auftreten einer sekundären Non-Response durch Antikörperbildung sind folgende Fakten:

Bei den Patienten zeigt sich keine Besserung der Symptomatik in den ersten Wochen nach Gabe von BoNT. Beim sonst zu erwartenden Abklingen der BoNT-Wirkung bleibt eine entsprechende Verschlechterung der Symptomatik aus. Bei der klinischen Untersuchung finden sich keine Zielmuskelparesen. Unerwünschte Wirkungen, die im Vorfeld der sekundären Non-Response aufgetreten sind, werden nicht mehr beobachtet.

Aktuelle Daten aus der Erwachsenen-neurologie zeigen, dass mit der höheren Reinheit der Präparationen die Rate von Antikörperbildung und damit die sekundäre Non-Response deutlich reduziert werden konnte (11). Zur Prävention von Antikörperbildungen sollten möglichst lange Intervalle zwischen den Injektionen eingehalten werden. Es sollten des Weiteren möglichst keine kurzfristigen Booster-Injektionen durchgeführt werden und die Dosis pro Injektion möglichst niedrig gewählt werden (6, 8).

Zusammenfassend bietet Botulinumtoxin eine wirksame und (als Zukunftsaufgabe) standardisierbare Therapieoption zur Behandlung der Spastizität bei Erwachsenen und Kindern.

Literatur

1. Bigalke H, Shoer LF (1999) Clostridial neurotoxins. *Handb Exp Pharmacol* 45: 407-443
2. Berweck S, Heinen F. (2004) Use of botulinum toxin in pediatric spasticity (cerebral palsy). *Mov Disord Suppl* 8: 162-7
3. Blasi J, Chapman ER, Link E et al. (1993) Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature* 365: 160-163
4. Brin MF (1997) Botulinum Toxin: Chemistry, Pharmacology, Toxicity and Immunology. *Muscle Nerve Suppl* 6: 146-168
5. Dong M, Richards DA, Goodnough MC et al. (2003) Synaptotagmins I and II mediate entry of botulinum neurotoxin B into cells. *J Cell Biol* 162: 1293-303
6. Greene P, Fahn S, Diamond B (1994) Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 9: 213-217
7. Heinen F, Berweck S (2004) Anwendung von Botulinumtoxin zur Behandlung spastischer Bewegungsstörungen. In: Aksu (Hrsg) *Neuropädiatrie* 2. Aufl. Kap. 8,6, Uni-Med Verlag Bremen, London, Boston 173-189
8. Hermann J, Geth K, Mall V et al. (2004) Clinical impact of antibody formation to botulinum toxin A in children. *Ann Neurol* 55: 732-735
9. Jahn R, Südhof TC (1994) Synaptic vesicles and exocytosis. *Ann Rev Neurosci* 17: 219-246

10. Jahn R, Südhof TC (1999) Membrane fusion and exocytosis. *Ann Rev Biochem* 68: 863-911
11. Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J (2003) Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 60(7): 1186-1188
12. Kerner, J (1820) Neue Beobachtungen über die in Württemberg so häufig vorkommenden tödlichen Vergiftungen durch den Genuss geräucherter Würste, Tübingen, Osiander: 120
13. Kerner, J (1822) Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus, ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes, Stuttgart und Tübingen, Cotta, 368
14. Kistner A, Habermann E (1992) Reductive cleavage of tetanus toxin and botulinum neurotoxin A by the thioredoxin system from brain. Evidence for two redox isomers of tetanus toxin. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 345: 227-234
15. Mohamed K, Moore AP, Rosenbloom L (2001) Adverse events following repeated injections with botulinum toxin A in children with spasticity. *Dev Med Child Neurol* 43: 791-792
16. Naumann M, Jankovic K (2004) Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 7: 981-990
17. Rummel A, Karnath T, Henke T et al. (2004) Synaptotagmins I and II act as nerve cell receptors for botulinum neurotoxin G. *J Biol Chem* 279:30865-70
18. Rummel A, Mahrhold S, Bigalke H et al. (2004) The HCC-domain of botulinum neurotoxins A and B exhibits a singular ganglioside binding site displaying serotype specific carbohydrate interaction. *Mol Microbiol* 51: 631-43
19. Schwerin A, Berweck S, Fietzek UM et al. (2004) Botulinum toxin B treatment in children with spastic movement disorders: a pilot study. *Pediatr Neurol* 31:109-13
20. Scott AB (1989) Clostridial toxins as therapeutic agents. In L.L. Simpson (Ed.), *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*, New York, Academic Press, 399-409
21. Südhof TC (1995) The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions. *Nature* 375: 645-653

Frau Seung-Hee Lee  
 Abteilung für Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie, Kinderklinik und Poliklinik im Dr. v. Hauner'schen Kinderspital der LMU München  
 Lindwurmstr. 4  
 D- 80337 München  
 seunghee.lee@med.uni-muenchen.de

**BOTOX®** 100 Einheiten, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
**Wirkstoff:** Clostridium botulinum Toxin Typ A.  
**Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche enthält: Clostridium botulinum Toxin Typ A, 100 Allergen-Einheiten / Durchstechflasche. Botulinumtoxin-Einheiten sind nicht von einem Präparat auf andere übertragbar. Sonstige Bestandteile (Hilfsstoffe): Albumin vom Menschen, Natriumchlorid. **Lagerungshinweis:** Ungeöffnete Durchstechflaschen: Bei 2°C–8°C lagern (im Kühlschrank) oder tiefgekühlt lagern (bei –5°C oder darunter). Gebrauchsfertige Injektionslösung: Bei 2°C–8°C lagern (im Kühlschrank). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von: Blepharospasmus, hemifaziale Spasmus und koexistierenden fokalen Dystonien; zervikaler Dystonie (Torticollis spasmodicus); fokaler Spastizität in Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei Patienten mit infantiler Zerebralparese, die zwei Jahre und älter sind; fokaler Spastizität des Handgelenks und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten; starker, fortbestehender primärer Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** BOTOX® darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegenüber Botulinumtoxin Typ A oder einem der sonstigen Bestandteile sowie bei Myasthenia gravis oder Eaton-Lambert-Syndrom. **Nebenwirkungen:** a) Allgemein: Aufgrund von Untersuchungsergebnissen aus kontrollierten klinischen Studien sind bei Behandlung von Blepharospasmus mit BOTOX® für 35 % der Patienten, bei Behandlung der zervikalen Dystonie für 28 % der Patienten, bei Behandlung der infantilen Zerebralparese für 17 % der Patienten und bei der Behandlung der primären Hyperhidrosis axillaris für 11 % der Patienten unerwünschte Wirkungen zu erwarten. Bei 16 % der Patienten in klinischen Studien, die mit BOTOX® wegen fokaler Spastizität der oberen Extremitäten in Zusammenhang mit Schlaganfall behandelt wurden, traten unerwünschte Wirkungen auf. Generell treten Nebenwirkungen innerhalb der ersten Tage nach der Injektion auf und sind vorübergehend. Lokale Muskelschwäche stellt eine erwartete pharmakologische Wirkung von Botulinumtoxin im Muskelgewebe dar. Wie bei Injektionen zu erwarten, können lokale Schmerzen, Druckempfindlichkeit und / oder Blutergüsse im Bereich der Injektionsstelle auftreten. Nach Injektionen mit Botulinumtoxin wurden auch Fieber und grippeähnliche Symptome berichtet. b) Nebenwirkungen – Häufigkeitsangaben je Indikation: **Blepharospasmus / Hemifazialer Spasmus:** Sehr häufig: Ptosis; häufig: Keratitis superficialis punctata, Lagophthalmus, trockenes Auge, Irritationen, Photophobie, Lakrimation; gelegentlich: Keratitis, Ekchymose, Diplopie, Schwindel, diffuses Exanthem / Dermatitis, Entropium, Schwäche der Fazialmuskeln, Erschlaffung des Gesichts, Müdigkeit, Sehstörungen, verschwommenes Sehen; selten: Schwellung der Augenlider; sehr selten: Engwinkelglaukom, Ulcus corneae. **Zervikale Dystonie:** Sehr häufig: Dysphagie (siehe Abschnitt c) unten), lokale Schwäche, Schmerz; häufig: Schwindel, Muskelhypertonus, Taubheitsgefühl, allgemeine Schwäche, Schläfrigkeit, grippeartige Symptome, Unwohlsein, Mundtrockenheit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Steifheit, Wundsein, Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege; gelegentlich: Dyspnoe, Diplopie, Fieber, Ptosis, Stimmveränderungen. **Infantile Zerebralparese:** Sehr häufig: Virusinfektion, Ohrinfektion; häufig: Myalgie, Muskelschwäche, Harninkontinenz, Somnolenz, Veränderungen des Gangbildes, Unwohlsein, Exanthem, Kribbeln. **Fokale Spastizität der oberen Extremitäten im Zusammenhang mit Schlaganfall:** Häufig: Ekchymose / Purpura / Blutung an der Einstichstelle, Schmerzen in den Armen, Muskelschwäche, Muskelhypertonus, Brennen an der Einstichstelle; Gelegentlich: Hypoästhesie, Arthralgie, Asthenie, Schmerzen, Bursitis, Dermatitis, Kopfschmerzen, Überempfindlichkeit an der Einstichstelle, Unwohlsein, Übelkeit, Parästhesie, orthostatische Hypotonie, Pruritus, Hautausschlag, Unkoordiniertheit, Amnesie, zirkumorale Parästhesie, Depressionen, Insomnie, peripheres Ödem, Schwindel (einige der gelegentlich berichteten Nebenwirkungen können krankheitsbedingt sein). **Primäre Hyperhidrosis axillaris:** Häufig: Schweißbildung außerhalb der Achselhöhlen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerzen, Vasodilatation (Hitzevallungen); Gelegentlich: Schwäche in den Armen, Juckreiz, Muskelschmerzen, Gelenksbeschwerden, Schmerzen in den Armen. c) **Zusätzliche Informationen:** Dysphagien können mild bis schwer sein, mit der Gefahr der Aspiration, was gelegentlich ein medizinisches Eingreifen erfordern kann. Nach der Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A wurde in seltenen Fällen über plötzliche Todesfälle berichtet, die gelegentlich mit Dysphagie, Pneumonie und/ oder anderen Schwächezuständen assoziiert waren. Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden seit der Einführung von BOTOX® selten berichtet: Exanthem (einschließlich Erythema multiforme, Urticaria, Psoriasis-artiger Ausschlag), Pruritus und allergische Reaktionen. Selten wurden unerwünschte Wirkungen berichtet, die das kardiovaskuläre System betrafen, wie Arrhythmie und Herzinfarkt, einige davon mit tödlichem Ausgang. Einige dieser Patienten wiesen Risikofaktoren, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, auf. Selten sind Berichte über anaphylaktische Reaktionen eingegangen, die in Verbindung mit der Anwendung von BOTOX® zusammen mit anderen Wirkstoffen aufgetreten sind. Diese Wirkstoffe sind dafür bekannt, ähnliche Reaktionen hervorzurufen. In einem Fall wurde über eine periphere Neuropathie berichtet. Ein männlicher schwergewichtiger Erwachsener erhielt über einen Zeitraum von 11 Wochen zur Behandlung von Nacken- und Rückenspasmen sowie starken Schmerzen insgesamt 1800 Einheiten BOTOX® verteilt auf vier Injektionsintervalle. Sehr selten wurde über das Auftreten eines Engwinkelglaukoms nach der Behandlung mit Botulinumtoxin bei Blepharospasmus berichtet. Eine Patientin entwickelte zwei Tage nach der Injektion von 120 Einheiten BOTOX® zur Behandlung der zervikalen Dystonie eine Erkrankung des Plexus brachialis, die etwa fünf Monate andauerte. Bei der Behandlung der primären axillaren Hyperhidrosis wurde für 4,5 % der Patienten über einen Anstieg der Schweißbildung außerhalb der Achselhöhlen innerhalb eines Monats nach Injektion berichtet. Hierbei ergab sich kein Muster der betroffenen anatomischen Stellen. Bei etwa 30 % der Patienten konnte ein Rückgang innerhalb von 4 Monaten festgestellt werden. Gelegentlich (0,7 %) wurde über eine leichte, vorübergehende, nicht behandlungsbedürftige Schwäche in den Armen berichtet, die sich ohne Folgeerscheinungen besserte. Diese Nebenwirkung könnte mit der Behandlung, der Injektionstechnik oder beidem zusammenhängen. Bei der gelegentlich berichteten Muskelschwäche kann eine neurologische Untersuchung in Betracht gezogen werden. Zusätzlich ist eine Überprüfung der Injektionstechnik vor erneuten Injektionen ratsam, um die intradermale Platzierung der Injektionen sicherzustellen. **Hinweis:** BOTOX® darf nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation und Fachkenntnis in der Behandlung und der Anwendung der erforderlichen Ausstattung angewendet werden. **Verschreibungspflichtig • Stand:** Juni 2005 • **Pharmazeutischer Unternehmer:** Allergan Pharmaceuticals Ireland, Castlebar Road, Westport, County Mayo, Irland. Repräsentant in Deutschland: **Pharm-Allergan GmbH, Postfach 10 06 61, 72620 Ettlingen**  
 Weitere Hinweise enthalten die Fach- bzw. die Gebrauchsinformation, deren aufmerksame Durchsicht wir empfehlen.



## Zwei unverwechselbare Originale.

Es gibt Produkte und es gibt Originale. Berühmte Klassiker, die aufgrund ihrer hervorragenden Eigenschaften und Qualität neue Maßstäbe gesetzt haben. So wie BOTOX®, das weltweit führende Mittel in der Botulinumtoxin Typ A Therapie<sup>1</sup>. Vertrauen Sie auf die Sicherheit und Wirksamkeit des Originals. BOTOX® bietet klare Vorteile:

- ▶ zugelassen in Deutschland für 6 Indikationen<sup>2</sup>
- ▶ seit über 15 Jahren erfolgreich bewährt in der klinischen Anwendung<sup>3</sup>
- ▶ in 2.049 Publikationen am besten dokumentiertes Präparat<sup>4</sup>

1. IMS Daten Q1/2005

2. BOTOX® Fachinformation, Juni 2005

3. Mejia NI et al. *Move Disord* 2005; 5(5): 592-7

4. Data on file, Allergan. Zeitschriften-Publikationen. Identische Suchstrategie für drei Produkte in einer firmeninternen Datenbank, die verschiedene biometrische/wissenschaftliche Online-Quellen umfasst (z. B. Medline®/PubMed®). Nicht berücksichtigt sind Abstracts/Poster von Meetings sowie Nachrichtenmeldungen, Fachmagazine und Buchauszüge (25. Okt. 2005).

Der Umriss der Schwanenhalsflasche ist ein eingetragenes Warenzeichen der Firmengruppe GlaxoSmithKline, das in Lizenz verwendet wird.

**Weltweit führend in der Botulinumtoxin Therapie<sup>1</sup>**

**BOTOX®**  
*Botulinum Toxin Type A*  
*Purified Neurotoxin Complex*

# Botulinumtoxin – Indikationen und Evidenzen in der Neuropädiatrie

A.S. SCHROEDER, S. BERWECK, F. HEINEN

Abteilung für Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie, Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Hauner'schen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München

## Zusammenfassung

Die Therapie mit Botulinumtoxin (BoNT) in der Behandlung von Kindern mit Cerebralparese (CP) fokussiert sich auf den tonunreduzierenden Effekt an der Skelettmuskulatur. Zu Beginn stand damit eine fokale Therapieoption z. B. zur Behandlung einer dynamischen Spitzfußstellung zur Verfügung. Neben dieser fokalen Therapieoption haben sich aus der klinischen Praxis der Neuropädiatrie und Kinderorthopädie in den letzten Jahren weitere wichtige Indikationen entwickelt. Hierzu zählt: (1.) die Spastizität im Rahmen der CP über den Spitzfuß hinaus, (2.) die Sialorrhoe, (3.) die neurogene Blasenfunktionsstörung und (IV.) die Schmerztherapie.

Ziel dieses Artikels ist, die aktuelle Evidenzlage darzulegen, eine kritische Wertung der Indikationen vorzunehmen und die sich entwickelnden Indikationen vorzustellen.

Zusammenfassend stellt die Einführung von Botulinumtoxin in das multimodale Behandlungskonzept der Cerebralparesen den wesentlichen, evidenzbasierten und international bestätigten Therapiefortschritt der letzten 15 Jahre dar.

## Schlüsselwörter

Kinder, Cerebralparesen, Botulinumtoxin, Indikationsspektrum, Evidenzlage

## Botulinum Toxin – Indications and Evidence Based Application in Paediatric Neurology

## Abstract

The application of botulinum toxin (BoNT) in the treatment of children with cerebral palsy (CP) is primarily used to reduce spasticity driven hypertonia in skeletal muscles. Initially it was used as a focal treatment for dynamic equines foot

deformity in children with CP. In the last few years, as a result of growing experience and confidence in the use of BoNT in paediatric neurology and paediatric orthopaedics, several important additional indications have evolved. These include (1.) CP-related spasticity other than equines foot, (2.) sialorrhoea, (3.) bladder dysfunction, and (IV.) pain reduction.

This paper presents the evidence for the application of BoNT and critically assesses current and forthcoming indications.

The introduction of Botulinum Toxin represents the most important, evidence-based and internationally approved progress in the multimodal treatment concept for children with CP in the last 15 years.

## Key words

Children, cerebral palsy, botulinum toxin, indications, evidence

## Bibliography

Neuropaediatrie 2006; 5: 58-63, © Schmidt-Roemhild-Verlag, Luebeck, Germany; ISSN 1619-3873, NLM ID 101166293

## Einleitung

Das biologische Prinzip hinter dem Wirkmechanismus von Botulinumtoxin (BoNT) ist eine in ihrer Ausprägung dosisabhängige und stets temporäre Hemmung der cholinergen Transmission. Aus diesem Wirkmechanismus lassen sich eine Fülle von therapeutischen Indikationen ableiten, welche aus der klinischen Praxis entwickelt wurden. Neue Indikationen entwickeln sich aus dem Dialog zwischen klinischem Einsatz und den Neurowissenschaften [12]. In Tabelle 1 ist eine Übersicht über derzeitige Anwendungsgebiete von Botulinumtoxin in der Medizin dargestellt.

Trotz einer großen Zahl an publizierten Studien und Reviews [1, 6, 9, 23, 26, 31, 43] befinden sich die meisten Indikationen, besonders in der Pädiatrie, noch im Off-label-Bereich. Deswegen ist eine ausführliche Aufklärung des Patienten und seiner Eltern sowie eine schriftliche Einverständniserklärung vor der Behandlung mit BoNT notwendig. In der Pädiatrie finden sich derzeit vier Indikationen für den Einsatz von Botulinumtoxin, bei denen nach der aktuellen Evidenzlage eine therapeutische Wirkung für den behandelten Patienten erwartet werden kann:

- I. die vor allem spastisch bedingte muskuläre Hypertonie im Rahmen der Cerebralparesen (CP),
- II. die Sialorrhoe,
- III. die neurogene Blasenfunktionsstörung und
- IV. die Therapie von muskulär bedingten Schmerzen und von Kopfschmerzen.

## I. Spastizität im Rahmen der CP

2003 wurde eine operationalisierte Definition der Spastizität von der Task Force on Childhood Motor Disorders (NIH) vorgestellt [37], die sich bei der Definition auf die klinischen Kriterien der Spastizität konzentriert. Hiernach ist Spastizität besonders durch eine typische geschwindigkeitsabhängige Blockadeschwelle (catch) gekennzeichnet. Pathophysiologisch ist Spastizität vereinfacht die Folge von kortikaler und kortikospinaler Fehlfunktion. Im Rahmen der Spastizität führen die verursachten Afferenz-, Kontroll- und Exekutionsstörungen im motorischen System langfristig zu muskulären Veränderungen (Muskelfibrose und -kontrakturen, zunehmende Schwäche), sekundären knöchernen Deformitäten sowie zu klinisch charakteristischen Bewegungs- und Haltungsmustern [35]. Diese sind für das hemiparetische Gangmuster anders als für die bilateral spas-

<b>(1) Fokale Dystonie</b> Blepharospasmus* <sup>1, *2</sup> Zervikale Dystonie* <sup>1, *2, *3</sup> Spasmodische Dysphonie Meige-Syndrom Schreibkrampf Fußdystonie Oromandibuläre Dystonie Axiale Dystonie Musikerkrampf	<b>(7) Gastrointestinale Erkrankungen</b> Analfissur Achalasia Spasmus des oberen Ösophagusphinkter Anismus
<b>(2) Tremor</b> Dystoner Kopftremor Essentieller Kopftremor Essentieller Handtremor	<b>(8) Autonome Erkrankungen</b> Primäre fokale Hyperhidrosis* <sup>1</sup> Gustatorisches Schwitzen Hyperlacrimation Sialorrhoe
<b>(3) Fokal Spastizität bei Erwachsenen</b> Obere Extremität* <sup>1, *2</sup> Untere Extremität	<b>(9) Urologische Erkrankungen</b> Detrusor sphincter Dyssynergie Vaginismus
<b>(4) Fokale Spastizität bei Kindern</b> Obere Extremität Untere Extremität Spitzfuß bei CP* <sup>1</sup>	<b>(10) Ophthalmologische Erkrankungen</b> Strabismus Ptosis
<b>(5) Hemifazialer Spasmus*<sup>1, *2</sup></b>	<b>(11) Schmerz</b> Spannungskopfschmerz Migräne Low back pain Myofaszielles Schmerzsyndrom
<b>(6) Faltentherapie</b>	

Tab. 1: Bisherige Anwendungsbereiche für BoNT/A: Anwendungsbereiche für Botulinumtoxin (Reihenfolge nach Grunderkrankung). Bei den mit „\*“ markierten Erkrankungen handelt es sich um zugelassene Indikationen für mindestens eines der drei im Handel erhältlichen Botulinumtoxine (Stand: Deutschland Januar 2005). „\*<sup>1</sup>“ BOTOX®; „\*<sup>2</sup>“ Dysport®; „\*<sup>3</sup>“ Neurobloc®. Zu Xeomin® liegen bislang keine Daten für Kinder vor

tische CP. Für die bilateral spastische CP findet man im Bereich der unteren Extremität häufig einen Spitzfuß. Bei weiter nach proximal reichender Störung mit Affektion der Kniebeuger und Hüftbeuger kann das typische Bild des Kaugangs mit verschiedenen Variationen resultieren. Im Bereich der Hüfte findet sich oft ein Adduktorenspasmus und dadurch bedingt eine schmale Basis bis hin zum Überkreuzen der Knie. Dies birgt die Gefahr einer konsekutiven Hüftgelenkluxation. Innenrotationsfehlstellungen können durch muskuläre Imbalance im Hüft-, Knie- und Sprunggelenk verursacht werden. An der oberen Extremität zeigen sich oft eine Adduktionsfehlhaltung der Schulter sowie Flexionsfehlhaltungen im Bereich von Ellenbogen, Handgelenk, Fingern und besonders des Daumens („thumb in palm“-Phänomen). BoNT wirkt lokal im spastischen Muskel, für den durch die klinische Untersuchung zu zeigen ist, dass er noch nicht fibrotisch umgebaut und verkürzt ist [21].

BoNT führt zu einer dosisabhängigen Parese und ermöglicht so eine gesteuerte Detonisierung des injizierten Muskels. Unter funktionellen Gesichtspunkten ist ein Behandlungsschwerpunkt während der Dynamik der motorischen Entwicklung (in den ersten 6 Lebensjahren) praktisch und theoretisch gut abzuleiten, um eine tonusbedingte Einschränkung motorischen Lernens zu reduzieren. Die Behandlung hat sich – der spastischen Bewegungsstörung in ihrer Ausdehnung entsprechend – von der zugelassenen Behandlung des Spitzfußes bei Kindern mit CP zu einem Multi-level-Vorgehen entwickelt [5, 30]. Neben der temporären, lokalen Wirksamkeit zur Behandlung spastischer Bewegungsstörungen konnte auch eine prophylaktische Wirkung von BoNT gezeigt werden. Die Indikation orthopädischer Operationen kann im Rahmen eines integrierten Therapiekonzeptes mit Physiotherapie und konsequenter Hilfsmittelversorgung reduziert oder in dem dafür geeigneten Altersabschnitt (in

der Regel nach dem 6. Lebensjahr) verschoben werden [19, 29]. Für die Spastizität sind in Tabelle 2 randomisierte und kontrollierte Studien mit hohem Evidenzlevel dargestellt [2, 3, 10, 11, 15, 16, 27, 32, 33, 45, 47, 49].

Bei Patienten mit schwerer CP stehen häufig andere Indikationen, z. B. Pflegeleichterung oder Schmerzreduktion durch Detonisierung der Muskulatur im Vordergrund. Daten aus einem geeigneten prospektiven Studiendesign liegen bislang nicht vor. Botulinumtoxin hat seinen Stellenwert nicht in einer lebenslangen Therapie, sondern während eines bestimmten Indikationszeitfensters [18] und kann durch das Auftreten einer klinischen sekundären Non-Response – zumeist aufgrund krankheitsbedingter, fortschreitender Umbauvorgänge der Muskulatur – limitiert sein. Offen bleibt derzeit die Frage, ob eine Fokussierung auf verschiedene die CP in ihrem Verlauf beeinflussenden Faktoren (Alter des Patienten, Schweregrad der CP, Ausmaß der Fibrose des Muskels) das Zeitfenster für eine Behandlung mit Botulinumtoxin präzisieren und den therapeutischen Nutzen für den Patienten maximieren kann.

## II. Sialorrhoe

Für eine Reihe chronischer Erkrankungen ist Speichelfluss ein wesentliches Problem. Bei Kindern mit CP wird die Häufigkeit mit 10–37% angegeben [7, 20]. Meist ist eine gestörte Schluckfunktion das dominierende Problem. Gelegentlich scheint auch eine vermehrte Speichelproduktion mitverantwortlich zu sein. Flüssigkeitsverlust, rezidivierende Aspirationspneumonien und Hautmazerationen sind typische Folgeerkrankungen bei den betroffenen Patienten. Für die Angehörigen und Betreuer der Patienten stellen häufiges Absaugen oder eine hohe soziale Stigmatisierung ein weiteres Problem dar. Botulinumtoxin unterbindet bei der Sialorrhoe – wie bei der Spastizität – die cholinerge Transmission. Wirkort ist die neuroglanduläre Junktionsstelle der Speicheldrüsen. Medikamentöse Maßnahmen konnten sich aufgrund ihrer oft nicht tolerablen Nebenwirkungen sowohl in der Erwachsenenmedizin als auch in der Pädiatrie nicht durchsetzen [25]. Nach initialen Erfahrungen mit Botulinumtoxin in der Behandlung des Speichelflusses bei Patienten mit Morbus Parkinson hat sich diese Therapie schrittweise auch für die Behandlung von Kindern etabliert und ist dabei, eine breite Anwendung im Management chronischer Erkrankungen mit Speichelfluss in der Pädiatrie zu finden

Autoren	Präparat	Studiendesign, Fragestellung	Methoden	Ergebnis
<b>Spastizität</b>				
Speth et al. 2005	Botox®	BoNT + Physiotherapie und Ergotherapie vs. Physiotherapie und Ergotherapie ohne BoNT, randomisiert zwischen matched Pairs, obere Extremität	Goniometrische Evaluation vor Therapie und 2, 6 Wochen, 3, 6, 9 Monate nach Therapie: Ellenbogenextension, aktive Supination, Handgelenksex-tension und Daumenabduktion	Bessere aktive Dorsalextension und Reduktion des Tonus der Handgelenkflexoren
Reddihough et al. 2002	Botox®	Physiotherapie plus BoNT vs. Physiotherapie, Cross-over, Evaluation blind, untere Extremität	Gelenkwinkel, Ashworth, GMFM, Vulpe Assessment Battery (VAB), Fragebogen	Verbesserung in beiden Gruppen, zusätzlich in BoNT-Gruppe Feinmotorik gebessert nach dem VAB-Score
Baker et al. 2002	Dysport®	Placebokontrolliert, doppelblind, Dosisfindung (10, 20,30 U Dysport/kg KG in 2 x 0,5 ml/Wade), Spitzfuß	Elektrische Goniometrie, Gelenkwinkel-messung von Sprung- und Kniegelenk, GMFM-Test	Reduktion der dynamischen Komponente in allen Behandlungsgruppen außer Placebo nach 4 Wochen und in der 20-Units-Gruppe nach 16 Wochen. Signifikante Zunahme im GMFM in den Verumgruppen nach Behandlung von 4 Wochen bis 16 Wochen weiter steigend
Polak et al. 2002	Dysport®	BoNT Dosisvergleich, doppelblind, 8 Units/kg KG vs. 24 Units/kg KG bis max. 1200 Units total, Spitzfuß	Beobachtende und instrumentelle Ganganalyse, Gelenkwinkel-messung	Nach 4 Wochen: signifikanter Unterschied in der maximalen Länge des Gastrocnemius zur Baseline. Signifikant bessere Dorsalextension in der 24-Units/kg-KG-Gruppe vs. 8-Units/kg-Gruppe. Signifikanter Unterschied in Gastrocnemiuslänge nach 12 Wochen in Hochdosisgruppe vs. Niedrigdosisgruppe. Kein Effekt nach 24 Wochen.
Koman et al. 2000	Botox®	Placebokontrolliert, doppelblind, Spitzfuß	EMG, Gelenkwinkel, beobachtende Ganganalyse	Gangbild verbessert
Ubhi et al. 2000	Botox®	Placebokontrolliert, doppelblind, Spitzfuß	Gelenkwinkel, beobachtende Ganganalyse, GMFM, Physiological Cost Index	Verbesserung des Gangbildes und der GMFM-Dimension „Gehen, Rennen und Springen“
Barwood et al. 2000	Botox®	Placebokontrolliert, doppelblind, präoperative Injektion, Adduktoren-spasmus	Schmerz-Score u. a. nach Operation	Schmerzreduktion, niedrigerer Analgetika-verbrauch, kürzere Hospitalisierung, seltener stationäre Wiederaufnahme
Fehlings et al. 2000	Botox®	Ergotherapie vs. Ergotherapie und BoNT, Evaluation blind, obere Extremität	Gelenkwinkel, Ashworth, Kraft, (QUEST,PEDI)	Mit BoNT stärkere Verbesserung der QUEST- und PEDI-Scores über 6 Monate
Sutherland et al. 1999	Botox®	Placebokontrolliert, doppelblind, Spitzfuß	Instrumentelle Ganganalyse	Dorsalextension des Fußes während des Gehens verbessert
Flett et al. 1999	Botox®	BoNT vs. Therapiegips, Evaluation blind, Spitzfuß	Ashworth, beobachtende Ganganalyse, GMFM, Fragebogen	Vergleichbare Effekte, BoNT-Therapie wird besser toleriert
Corry et al. 1998	Botox®	BoNT vs. Therapiegips, Evaluation blind, Spitzfuß	Gelenkwinkel, beobachtende und instrumentelle Ganganalyse	Vergleichbare Peak-Effekte, BoNT hat längeren Effekt (instrumentelle Ganganalyse)
Corry et al. 1997	Botox®	Placebokontrolliert, doppelblind, obere Extremität	Gelenkwinkel, Ashworth, „Greifen und Loslassen“, „Münz-Transfer“, Fragebogen	Greifen und Loslassen gebessert, Münztransfer nicht gebessert, kosmetischer Gewinn
<b>Sialorrhoe</b>				
Jongerius et al. 2004	Botox®	Nicht verblindete prospektive Studie vs. BoNT vs. Scopolaminpflaster	Glandula submandibularis	Signifikante Wirksamkeit beider Medikamente. 71 % moderate bis schwere Nebenwirkungen in der Scopolamingruppe.
Savarese et al. 2004	Botox®	Nicht verblindete prospektive Studie	Glandula parotis	Positiv, signifikante Reduktion der Stärke und Häufigkeit der Sialorrhoe nach zwei Wochen, einem Monat und zwei Monaten,

Autoren	Präparat	Studiendesign, Fragestellung	Methoden	Ergebnis
Suskind u. Tilton 2002	Botox®	Nicht verblindete prospektive Dosis- eskalationsstudie	Glandula parotis, Glandula subman- dibularis	Positiv, keine lokalen oder systemischen Komplikationen, keine negativen Effekte auf den Schluckakt.
Bothwell et al. 2002	Botox®	Prospektive Studie	Glandula parotis	Positiv, reduzierte Häufigkeit der Sialorrhoe nach 4 Wochen, 55 % der Patienten hielten die Therapie für erfolgreich
<b>Migräne</b>				
Evers et al. 2004	Botox®	Doppelblind, randomisiert, placebo- kontrolliert	M. frontalis 16 Units oder Frontal und Nackenmuskulatur 100 MU, Migränetage/Monat	Negativ, keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der Reduktion der Migränehäufigkeit
Behmand et al. 2003	Botox®	Offene Studie	M. corrugator supracilii 50 Units auf jeder Seite, Schmerzintensität und Häufigkeit/ Monat	Positiv, nach 2 Monaten berichteten 83 % der Patienten über eine positive Reaktion auf die Injektion (p < 0,001)
<b>Spannungskopf- schmerz</b>				
Relja et al. 2004	Botox®	Prospektiv, doppelblind, placebokon- trolliert	Injektion in Triggerpunkt (follow the pain), 40-95 Units Maximaldosis	Positiv, Zunahme der schmerzfreien Tage, Abnahme der Schmerzintensität
Rollnik et al. 2002	Dysport®	Doppelblind, placebokontrolliert	Starres Injektionsschema 10 x 20 Units Dysport, Evaluation 4, 8, 12 Wochen nach Injektion	Negativ, keine Abnahme der Schmerzin- tensität, der Kopfschmerzhäufigkeit, der Kopfschmerzdauer, des Analgetikagebrauchs, der Schmerzempfindlichkeit
<b>Chronischer täglicher Kopfschmerz</b>				
Schulte-Mattler et al. 2004	Dysport®	Doppelblinde, placebokontrollierte Studie	Fixes Injektionsschema, Kopf- schmerztagebuch, 500 MU Dysport®	Negativ, keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und Placebo-Gruppe
Ondo et al. 2004	Botox®	Doppelblinde, placebokontrollierte Studie	1. Gruppe: 200 U Botox®, 2. Gruppe: Placebo	Positiv, Zunahme der kopfschmerzfreen Tage in der Verumgruppe (p < 0,05)
<b>Blasenfunktions- störung</b>				
Schulte-Baukloh et al. 2003	Botox®	Prospektive Studie (n = 20)	12 U/kg (Maximaldosis = 300 U) Botox®/M. detrusor	Positiv, mittleres Blasenreflexvolumen stieg von 97,1 ml auf 178,6 ml (p < 0,01) vier Wochen nach Injektion und auf 162,8 ml drei Monate nach Injektion (p < 0,01), maximaler Detrusordruck sank von 59,6 mmH <sub>2</sub> O auf 34,9 mmH <sub>2</sub> O vier Wochen nach Injektion (p < 0,01)
Schulte-Baukloh et al. 2002	Botox®	Prospektive Studie (n = 20)	85-300 U (gewichtsadaptiert) Botox®/M. detrusor	Positiv, mittleres Blasenreflexvolumen stieg, maximaler Detrusordruck sank
Mall et al. 2001	Botox®	Case report	40 U Botox®/M. sphinkter externus	Positiv, deutliche Reduktion des Blasenrest- harns von 80 ml auf 5 ml 3 Wochen nach der Behandlung mit BoNT

**Tab. 2: Evidenzen in der Behandlung mit Botulinumtoxin:** Dargestellt ist ein Auszug aus der Literatur zum Thema Botulinumtoxin und Spastizität, Sialorrhoe, Kopfschmerz (Migräne, Spannungskopfschmerz, chronischer täglicher Kopfschmerz) und Blasenfunktionsstörung. Kontroversen in der aktuellen Literatur zur Indikation Kopfschmerz sind aufgeführt

(Auszug aus den Evidenzen siehe Tabelle 2 – Sialorrhoe) [8, 24, 38, 46]. Eine visuell gesteuerte Injektion mit Hilfe des Ultraschalls gewährleistet eine korrekte anatomische Darstellung der Drüsen, des benachbarten Gewebes oder von Gefäßen. Eine Läsion der N. facialis ist in der aktuellen Literatur nicht beschrieben und nicht zu antizipieren. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Nervenäste durch die Nadelspitze, oder das injizierte

Volumen lediglich verdrängt und nicht geschädigt werden. Die beschriebenen Nebenwirkungen sind Botulinumtoxintypisch und auf die lokale Wirkung zurückzuführen. Sie werden allgemein als gut akzeptabel beschrieben. Häufiger auftreten können eine initiale Mundtrockenheit und trockene Lippen, welche pflegerisch gut zu kontrollieren sind. Eine weitere Anwendung von BoNT zur Kontrolle des Speichelflusses entsteht

z. B. im Management akuter Probleme auf pädiatrischen Intensivstationen bei beatmeten Patienten. Die wesentlichen Fragen aus der Pädiatrie an diese Therapieoption für die Zukunft lauten: Gibt es einen Unterschied der Präparate (BoNT/A; BoNT/B) bezüglich des Therapieeffektes? Wie genau muss die Dosis zwischen Glandula parotis und Glandula submandibularis für einen optimalen Therapieeffekt verteilt werden? Ist hinsichtlich des

Peak-Effektes und der Dauer der Wirkung schon die gültige Dosierung gefunden?

### III. Neurogene Blasenfunktionsstörung

Das Risiko einer Blasenentleerungsstörung liegt in der Tatsache, dass durch eine Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie ein Hochdrucksystem entsteht, welches für die Nierenfunktion ein hohes Risiko darstellt und zu vermehrten Infektionen führen kann. Ausgehend von den Erfahrungen der rehabilitativen Neurologie konnte die sichere und einfache Beeinflussung der Tonisierung der Blasenmuskulatur sowohl hinsichtlich der Sphinkteren als auch hinsichtlich des Detrusors gezeigt werden [43, 44]. Ein Auszug aus den Evidenzen im Bereich der Pädiatrie ist in Tabelle 2 – Blasenfunktionsstörung – dargestellt [28, 40, 41]. Die Injektion erfolgt unter Sicht mittels starrem Zystoskop transmural in 30–50 Stellen des M. detrusor. Erste Langzeitergebnisse in Bezug auf wiederholte Injektionen bestätigen diese Behandlung als sichere Therapieoption mit guter Compliance [39]. In verschiedenen Arbeitsgruppen werden zurzeit die Algorithmen für die verschiedenen Blasenfunktionsstörungen (Spinales Trauma, Myelomenigele etc.) bearbeitet.

### IV. Schmerztherapie

Schon frühzeitig wurde die Schmerzreduktion nach BoNT-Injektion als positiver Nebeneffekt insbesondere bei der Behandlung der fokalen Dystonien beobachtet. Eine systematische Auswertung der Behandlungsergebnisse für cervikale Dystonien zeigte, dass der Effekt von BoNT auf die Schmerzreduktion größer und länger anhaltend war als der Effekt auf die eigentliche dystone Fehlstellung [48]. Eine einfache Erklärung ist, dass Botulinumtoxin als „muskelrelaxierende“ Substanz die durch Muskelverspannung bedingten Schmerzen reduziert. Über diesen mechanistischen Ansatz hinaus gibt es jedoch Hinweise für einen komplexeren Wirkmechanismus von BoNT, der die Schmerzentstehung und -unterhaltung beeinflusst. Eine Wirksamkeit an den Muskelspindeln des injizierten Muskels sowie eine Hemmung der Synthese von Entzündungsmediatoren (Substanz P, Calcitonin gene related peptide (CGRP), Vasoaktives Intestinales Polypeptid (VIP) und Neuropeptid Y) wird diskutiert. Diese Mediatoren werden im Rahmen von zellulären Mangelzuständen freigesetzt und führen zu einer Hochregulation der Schmerzempfindlichkeit („wind up“). Durch die verminderte Frei-

setzung dieser Substanzen kommt es zu einer Normalisierung der Schmerzempfindlichkeit („wind down“) und damit zu einem Nachlassen der Schmerzen. Auch Effekte auf spinaler Ebene und im ZNS wurde beobachtet, werden jedoch noch kontrovers diskutiert [17].

Mit diesem grundsätzlichen Ansatzpunkt wurde neben den etablierten Anwendungen (Schmerz im Rahmen dystoner Muskelkontrakturen) der reflektorische Schmerz bei Morbus Perthes [50], Schmerzen durch luxierte Hüftgelenke mit reflektorisch verspannter Muskulatur, peri- und postoperative Schmerzen bei orthopädischen Operationen [3] und Kopfschmerzen einschließlich der Migräne behandelt [13]. Ein Auszug aus der aktuellen Evidenz für den Kopfschmerz ist in Tabelle 2 beispielhaft aufgeführt (siehe Tabelle 2 – Migräne, Spannungskopfschmerz, Chronic daily headache) [4, 14, 34, 36, 42]. Ob im Kindesalter mit BoNT zukünftig eine Therapieoption für Kopfschmerzen etabliert werden kann, und wenn ja, für welches Kollektiv, muss derzeit noch als Frage an prospektive, kontrollierte Studien adressiert bleiben. Unzweifelhaft sind die Möglichkeiten von BoNT im Rahmen des Schmerz-Managements unter der Voraussetzung, dass der Schmerz durch eine muskuläre Überaktivität bedingt ist.

### Schlussfolgerungen

Für die oben genannten Indikationen lässt sich anhand der vorliegenden Evidenzen auch in der Pädiatrie eine Indikation zur Behandlung ableiten. Welche Indikationen haben sich in der Pädiatrie nicht etabliert? Als ein Beispiel konnte für die Indikation zur Tonusreduktion bei hypertropher Pylorusstenose bisher keine Wirksamkeit gezeigt werden [22]. Dieses Ergebnis ist tierexperimentell bestätigt.

Welche Indikationen können noch erwartet werden? Die Breite der Indikationen ist nicht theoretisch abgeleitet oder entwickelt, sondern aus klinischen Fragestellungen etabliert worden (siehe Tab. 1). Für viele dieser Indikationen muss derzeit noch die Wirksamkeit belegt werden. Welche weiteren „Indikationen“ den Weg in die Pädiatrie finden und welche dort einen Platz als Behandlungsstandard bekommen, muss die Zukunft zeigen. Auch wenn offene Fragen nur durch prospektive, randomisierte Studien beantwortet werden können, hat sich Botulinumtoxin im Laufe der letzten 15 Jahre als neues und therapeutisch wirksames Behandlungskonzept in der Pädiatrie etabliert.

### Literatur

1. Ade-Hall R, Moore A (2003) A systematic review of controlled trials of the use of botulinum toxin type A for the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy. *Cochrane Library*, 1-19
2. Baker R, Jasinski M, Maciag-Tymiecka I et al. (2002) Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dev Med Child Neurol*. 44: 666-75
3. Barwood S, Baillieu C, Boyd R et al. (2000) Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Dev Med Child Neurol*. 42: 116-121
4. Behmand RA, Tucker T, Guyuron B (2003) Single-site botulinum toxin type A injection for elimination of migraine trigger points. *Headache*. 43: 1085-9
5. Berweck S, Heinen F (2004) Use of botulinum toxin in pediatric spasticity (cerebral palsy). *Mov Disord*. 19 Suppl 8: 162-7
6. Bhidayasiri R, Truong DD (2005) Expanding use of botulinum toxin. *J Neurol Sci*. 235: 1-9
7. Blasco PA, Hollahan J, Blasco PM et al. (1991) Consensus statement of the consortium on drooling, United Cerebral Palsy Association: Washington D.C.
8. Bothwell JE, Clarke K, Dooley JM et al. (2002) Botulinum toxin A as a treatment for excessive drooling in children. *Pediatr. Neurol*. 27: 18-22
9. 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: 150-66
10. Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM et al. (1998) Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomised prospective trial. *J Pediatr Orthop*. 18: 304-311
11. Corry IS, Cosgrove AP, Walsh EG et al. (1997) Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. *Dev Med Child Neurol*. 39: 185-193
12. Davletov B, Bajohrs M, Binz T (2005) Beyond BOTOX: advantages and limitations of individual botulinum neurotoxins. *Trends Neurosci*. 28: 446-52
13. Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J et al. (2002) Treatment of headache with botulinum toxin A – a review according to evidence-based medicine criteria. *Cephalalgia*. 22: 699-710
14. Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S et al. (2004) Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 24: 838-43
15. Fehlings D, Rang M, Glazier J et al. (2000) An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Pediatr*. 137: 331-337
16. Flett PJ, Stern LM, Waddy H et al. (1999) Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J Paediatr Child Health*. 35: 71-77
17. Gobel H, Jost WH (2003) [Botulinum toxin in specific pain therapy]. *Schmerz*. 17: 149-65

18. Graham HK, Aoki KR, Autti-Ramo I et al. (2000) Recommendations for the use of botulinum toxin in type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture*. 11: 67-79
19. Hagglund G, Andersson S, Duppe H et al. (2005) Prevention of severe contractures might replace multilevel surgery in cerebral palsy: results of a population-based health care programme and new techniques to reduce spasticity. *J Pediatr Orthop B*. 14: 268-72
20. Harris SR (1987) Drooling and its management in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 29: 807-11
21. Heinen F, Berweck S (2004) Anwendung von Botulinumtoxin zur Behandlung spastischer Bewegungsstörungen. In: Aksu F (Hrsg) *Neuropädiatrie*. 2. Aufl., Bremen-London-Boston, S. 173-189
22. Heinen F, Mall V, Ruckauer KD et al. (1999) Lack of response to Botulinum toxin A in patients with hypertrophic pylorus stenosis. *Eur J Pediatr*. 158: 436
23. Jankovic J, Esquenazi A, Fehlings D et al. (2004) Evidence-based review of patient-reported outcomes with botulinum toxin type A. *Clin Neuropharmacol*. 27: 234-44
24. Jongerius PH, van den Hoogen FJ, van Limbeek J et al. (2004) Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. *Pediatrics*. 114: 620-7
25. Jongerius PH, van Tiel P, van Limbeek J et al. (2003) A systematic review for evidence of efficacy of anticholinergic drugs to treat drooling. *Arch Dis Child*. 88: 911-4
26. Keir J (2005) Botulinum toxin-physiology and applications in head and neck disorders. *Head Neck*. 27: 525-35
27. Koman LA, Mooney JF, Smith BP et al. (2000) Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BOTOX Study Group. J Pediatr Orthop*. 20: 108-115
28. Mall V, Glocker FX, Frankenschmidt A et al. (2001) Treatment of neuropathic bladder using botulinum toxin A in a 1-year-old child with myelomeningocele. *Pediatr Nephrol*. 16: 1161-2
29. Molenaers G, Desloovere K, De Cat J (2004) Botulinum toxin A in the treatment of infantile cerebral palsy. Taking into account multilevel, integrated treatment. *Orthopade*. 33: 1119-28
30. Molenaers G, Desloovere K, Eyssen M et al. (1999) Botulinum toxin type A treatment of cerebral palsy: an integrated approach. *Eur J Neurol*. 6, suppl.4: 51-57
31. Pidcock FS (2004) The emerging role of therapeutic botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy. *J Pediatr*. 145: 33-5
32. Polak F, Morton R, Ward C et al. (2002) Double-blind comparison study of two doses of botulinum toxin A injected into calf muscles in children with hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 44: 551-5
33. Reddihough DS, King JA, Coleman GJ et al. (2002) Functional outcome of botulinum toxin A injections to the lower limbs in cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol*. 44: 820-827
34. Relja M, Telarovic S (2004) Botulinum toxin in tension-type headache. *J Neurol*. 251 Suppl 1: 112-4
35. Rodda J, Graham HK (2001) Classification of gait patterns in spastic hemiplegia and spastic diplegia: a basis for a management algorithm. *Eur J Neurol*. 8 Suppl 5: 98-108
36. Rollnik JD, Dengler R (2002) Botulinum toxin (DYSPORT) in tension-type headaches. *Acta Neurochir Suppl*. 79: 123-6
37. Sanger TD, Delgado MR, Gaebler-Spira D et al. (2003) Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. *Pediatrics*. 111: e89-97
38. Savarese R, Diamond M, Elovic E et al. (2004) Intraparotid injection of botulinum toxin A as a treatment to control sialorrhea in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil*. 83: 304-11; quiz 312-4, 336
39. Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Stolze T et al. (2005) Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology*. 66: 865-70; discussion 870
40. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J et al. (2002) Efficacy of botulinum-A toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology*. 59: 325-7; discussion 327-8
41. Schulte-Baukloh H, Michael T, Sturzebecher B et al. (2003) Botulinum-A toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. *Eur Urol*. 44: 139-43
42. Schulte-Mattler WJ, Krack P (2004) Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Pain*. 109: 110-4
43. Schurch B, Corcos J (2005) Botulinum toxin injections for paediatric incontinence. *Curr Opin Urol*. 15: 264-7
44. Schurch B, de Seze M, Denys P et al. (2005) Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol*. 174: 196-200
45. Speth LA, Leffers P, Janssen-Potten YJ et al. (2005) Botulinum toxin A and upper limb functional skills in hemiparetic cerebral palsy: a randomized trial in children receiving intensive therapy. *Dev Med Child Neurol*. 47: 468-73
46. Suskind DL, Tilton A (2002) Clinical study of botulinum-A toxin in the treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy. *Laryngoscope*. 112: 73-81
47. Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP et al. (1999) Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait Posture*. 10: 1-9
48. Tarsy D, First ER (1999) Painful cervical dystonia: clinical features and response to treatment with botulinum toxin. *Mov Disord*. 14: 1043-5
49. Ubhi T, Bhakta BB, Ives HL et al. (2000) Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy [In Process Citation]. *Arch Dis Child*. 83: 481-487
50. Westhoff B, Seller K, Wild A et al. (2003) Ultrasound-guided botulinum toxin injection technique for the iliopsoas muscle. *Dev Med Child Neurol*. 45: 829-32

### Abkürzungen:

BoNT	Botulinumtoxin
BoNT/A	Botulinumtoxin A
BoNT/B	Botulinumtoxin B
CP	Cerebralparese

**Dr. med. A. Sebastian Schroeder**  
Abteilung für Pädiatrische Neurologie  
und Entwicklungsneurologie  
Kinderklinik und Poliklinik im  
Dr. von Hauner'schen Kinderspital  
LMU München  
Lindwurmstr. 4  
D- 80337 München  
Sebastian.Schroeder@med.uni-  
muenchen.de

Wenn Sie an einem regelmäßigen Bezug der Zeitschrift **Neuropädiatrie in Klinik und Praxis** interessiert sind, dann bedienen Sie sich der diesem Heft beiliegenden Bestellkarte oder rufen uns einfach an.

**Abo-Service: Telefon 04 51/70 31-2 67, Fax 04 51/70 31-2 81**



# Botulinumtoxin – Lokaler Therapieeffekt und Injektionstechnik

S. BERWECK, A.S. SCHROEDER, S.-H. LEE, F. HEINEN

Abteilung für Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie, Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Hauner'schen Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München

## Zusammenfassung

Um Effektivität und Nebenwirkungsarmut einer Therapie mit Botulinumtoxin (BoNT) zu garantieren, bedarf es als Grundvoraussetzung einer akkuraten Injektionstechnik. Die derzeit in der Erwachsenenmedizin eingesetzten Techniken der Elektromyographie (EMG) und elektrischen Stimulation werden mit der sonographisch gesteuerten Injektion verglichen. Auf die Effektivität der Injektion Einfluss nehmende Variablen, wie die Nähe der Injektion zur motorischen Endplatte, sowie die Diffusion von Botulinumtoxin innerhalb des Zielmuskels werden vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden Techniken diskutiert.

## Schlüsselwörter

Botulinumtoxin, sonographisch gesteuerte Injektion, EMG, elektrische Stimulation, motorische Endplatte, Diffusion

## Botulinum Toxin – Local outcome and Injection techniques

## Abstract

Accurate injection is a prerequisite for efficient and safe treatment with Botulinum toxin (BoNT). This paper summarizes currently available tools for improved injection accuracy. Electromyography (EMG) and electrical stimulation as the gold standard in adult neurology are compared with the ultrasound guided injection procedure. Treatment efficiency may vary depending on the vicinity of injection to the motor endplate and on the diffusion of the substance within the target muscle. With this in mind, the merits of the different injection techniques are discussed.

## Key words

Botulinum toxin, ultrasound guided injection, EMG, electrical stimulation, motor endplate, diffusion

## Bibliography

Neuropaediatrie 2006; 5: 64-68, © Schmidt-Roemhild-Verlag Luebeck, Germany; ISSN 1619-3873, NLM ID 101166293

## Einleitung

Die Therapie mit Botulinumtoxin (BoNT) ist eine etablierte, in vielen Punkten jedoch noch wenig standardisierte Therapie. Neben vielen anderen Aspekten, wie den optimalen Therapiekombinationen, ist diese Standardisierung nach beinahe 15 Jahren der klinischen Anwendung der Substanz in der Pädiatrie auch für die eigentliche Prozedur der Injektion nicht erreicht [16].

Bis heute ist nicht schlüssig belegt, in welchem Ausmaß die Injektionstechnik auf die Effektivität der Therapie Einfluss nimmt. Folgende Einflussgrößen sind aus der Literatur abzuleiten:

1. Treffsicherheit der Injektion
2. Diffusion der Substanz im Muskel und durch das Perimysium
3. Die Nähe der Injektion zur motorischen Endplatte

Die Einflussgrößen 2 und 3 sind eng mit der Frage nach dem optimalen Volumen und der optimalen Anzahl an Injektionsstellen verknüpft.

In der Pädiatrie liegen keine Daten zum Einfluss der Injektionstechnik auf die Effektivität vor. Es gibt jedoch Hinweise, dass die Injektionstechnik möglicherweise optimiert werden könnte. In kontrollierten Studien zur fokalen Behandlung des pes equinus mit BoNT liegt das Ansprechen auf die Therapie zwischen 45 bis 60 %, obwohl Patienten mit Kontrakturen nach Studienprotokoll ausgeschlossen wurden [17, 23]. Darüber hinaus wird eine geringe Vorhersagbarkeit des Therapieeffektes in ebendiesen Studien beschrieben [17]. Die einzigen neurophysiologischen Daten zur lokalen Effektivität liegen von Koman et al. vor. Sie beschrieben eine Reduktion des motorisch evozierten Potentials (MEP) im M. gastrocnemius von 20 % [17]. Im Vergleich dazu wird für Patienten mit zervikaler Dystonie eine Reduktion des MEP im M. sternocleidomastoideus von 70-91 % beschrieben [9].

Obere Extremität		Untere Extremität	
Muskel	Trefferquote	Muskel	Trefferquote
M. biceps brachii	62 % (29/47)	M. gastrocnemius mit M. soleus	78 % (204/261)
M. adduktor pollicis	32 % (12/38)	M. adduktor longus und M. gracilis	68 % (26/38)
M. pronator teres	22 % (3/15)	Mediale ischiocrurale Muskulatur	46 % (12/26)
M. flexor carpi ulnaris	16 % (4/28)	M. tibialis posterior	12 % (2/18)
M. flexor carpi radialis	12 % (3/31)		

Tab. 1: Anzahl korrekt platzierter Injektionen mittels Palpation und Buchthal-Technik an der oberen und unteren Extremität [6]. Die korrekte Lokalisation der Nadelspitze wurde mittels elektrischer Stimulation kontrolliert.

## Ein einzigartiges Botulinumtoxin A



- Hohe Wirkstärke
- Hohe Sicherheit
- Hohe Reinheit
  
- Hohe Effektivität  
in der Langzeittherapie

 **Dysport**<sup>®</sup>  
CLOSTRIDIUM BOTULINUM TYPE A TOXIN-HAEMAGGLUTININ COMPLEX

**Developed by experts.  
Chosen by specialists worldwide.**

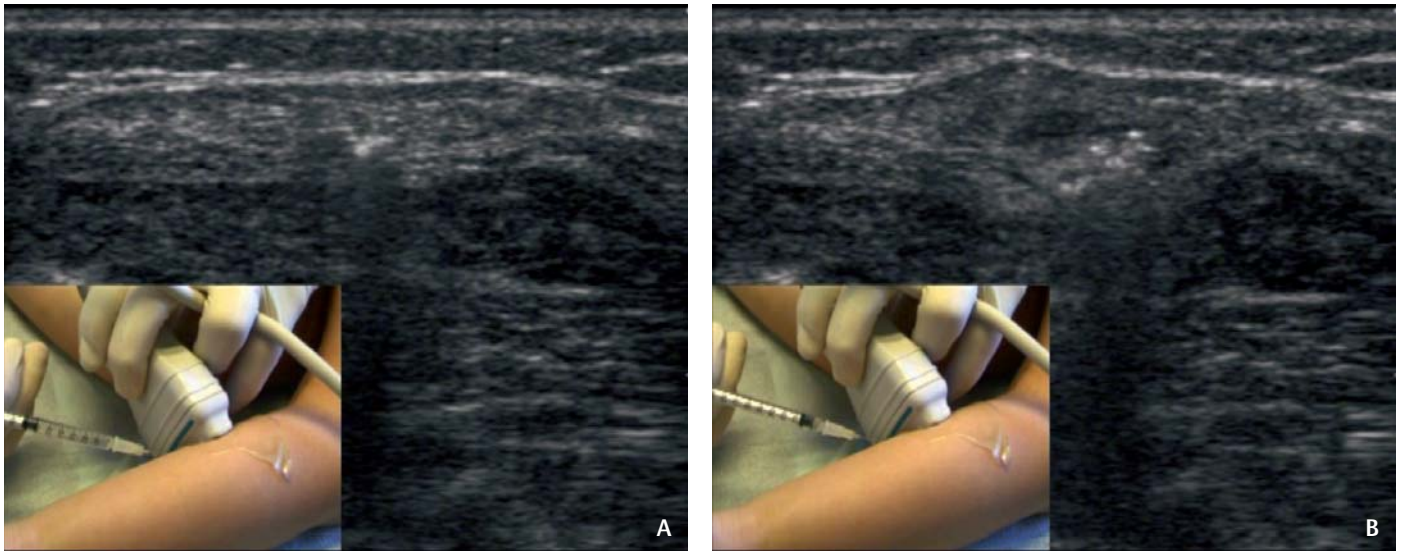


Abb. 1: Sonogramm des *M. gastrocnemius medialis* zu Beginn (A) und unmittelbar nach (B) einem Injektionsvolumen von 0,5 ml. Die Injektion erfolgte bei einem 4-jährigen Jungen mit einer bilateralen spastischen Cerebralparese, GMFCS Stufe III

Es kann von diesen Beobachtungen nicht mit Sicherheit auf eine suboptimale Effektivität geschlossen werden, dennoch geben diese Daten Anlass für eine ausführliche Betrachtung dieses Themas. Es soll deshalb im Folgenden ein Überblick zu den oben genannten Einflussfaktoren vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden Injektionstechniken unter Berücksichtigung ihrer Anwendbarkeit in der Pädiatrie gegeben werden.

## 1. Treffsicherheit der Injektion

Weitverbreiteter Standard der Injektionstechnik ist die Palpation, die jedoch auch unter Verwendung der Buchthal-Technik (Beobachtung der korrespondierenden Bewegung der in den Muskel eingestochenen Nadel zu einer passiven Muskeldehnung) für Muskeln der oberen und unteren Extremität keine zufrieden stellende Genauigkeit erlaubt [6]. Tabelle 1 fasst die Ergebnisse von Chin et al. zusammen: In dieser Studie wurde die Genauigkeit der Position der nach Palpationsbefund eingestochenen, teflonbeschichteten Nadel mit Hilfe der elektrischen Muskelstimulation überprüft. Als besonders schwierig erwies sich die Injektion in kleine, flache und tiefliegende Muskeln.

Zur Identifikation des Muskels stehen an klassischen elektrophysiologischen Verfahren das EMG und die elektrische Stimulation zur Verfügung [24]. Das EMG setzt eine aktive oder passive selektive Muskelaktivierung voraus, um zuverlässig benachbarte Muskeln unterscheiden zu können. Gerade dies limitiert den Wert der Technik bei Patienten mit zentraler Bewegungsstörung, da bei diesen die selektive Bewegung häufig beeinträchtigt ist [15].

Die Technik setzt darüber hinaus eine gewisse Kooperationsfähigkeit der Patienten voraus, was angesichts der Schmerzhaftigkeit der Prozedur im Kindesalter nicht zu gewährleisten ist. Unter Sedierung ist das EMG-Signal häufig so stark reduziert, dass die Information nur eingeschränkt verwertbar ist und das EMG-Signal des Zielmuskels nicht sicher von Cross-talk aus benachbarten Muskeln unterschieden werden kann.

Die elektrische Stimulation liefert eine sehr verlässliche Information zur Lage der Nadelspitze in der Muskulatur [1]. Häufig sind jedoch mehrfache – schmerzhafte und zeitraubende – Einstiche der Nadel erforderlich, bis deren Spitze korrekt lokalisiert ist. Somit stellt sie im Kindesalter häufig nur bei suffizienter Analgosedierung eine anwendbare, dann aber sehr zuverlässige Methode dar. Der technische Aufwand ist gering, zur raschen Applikation ist jedoch Erfahrung des Anwenders in neurophysiologischen Techniken und Vertrautheit mit den entsprechenden anatomischen Landmarken erforderlich.

Die Sonographie der Muskulatur stellt eine Alternative zu den neurophysiologischen Techniken dar [2]. Nach einer Einübung fällt die Identifikation der Zielmuskeln an Hand charakteristischer Umrisse im Querschnittsbild relativ leicht. Die Identifikation stark fibrosierter und damit relativ schwächerer und e choreicher Muskeln ist manchmal erschwert. Durch passive Bewegungen des entsprechenden Extremitätenabschnittes gelingt jedoch auch dann die Identifikation zuverlässig. Die Sonographie selbst ist schmerzlos. Ihr weiterer Vorteil liegt darin, dass vor Einstich der Injektionsnadel eine visuelle Orientierung über die individuelle Anatomie möglich ist und damit in der Regel

mehrfache Einstiche der Nadel vermieden werden können. Vergleichende Studien zwischen elektrischer Stimulation und Sonographie im Hinblick auf die Treffsicherheit liegen bislang nicht vor.

Zusammenfassend ist die Palpation des Zielmuskels in ihrer Genauigkeit nicht zufrieden stellend. Die elektrische Stimulation und die Sonographie erlauben eine zuverlässige Identifikation des Zielmuskels, während das EMG gerade bei Kindern mit Zerebralparese seine Limitierungen hat.

## 2. Diffusion der Substanz im Muskel und durch das Perimysium – Injektionsvolumen und Anzahl der Injektionsstellen

Zur Diffusion von Botulinumtoxin im Muskel liegen ausschließlich tierexperimentelle Daten vor, die eine Diffusionsstrecke von 4,5 cm annehmen lassen [3, 4]. Neben der fraglichen Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf den Menschen bleiben Faktoren wie der Einstichwinkel zu intramuskulären Septen, die Geschwindigkeit der Injektion, die Kanülenstärke und der Einfluss nachfolgender passiver oder aktiver Bewegung des Muskels etc. sämtlich unberücksichtigt und bis heute unbeantwortet. Dies mag auch darin begründet liegen, dass eine Markierung des Botulinumtoxin und damit das Verfolgen der Diffusion im Muskel technisch schwierig ist.

Die Frage des optimalen Injektionsvolumens ist mit der Diffusion eng verknüpft. In tierexperimentellen Studien ist zur Verdoppelung des denervierten Areals ein 100fach höheres Volumen (bei konstanter Toxinmenge) erforderlich [20]. In

klinischen Studien schwankt das Rekonstitutionsvolumen eines vial BoNT zwischen 1-5 ml. In den wenigen Studien, die gezielt diese Fragestellung untersucht haben, fand sich in klinischen Parametern kein signifikanter Unterschied im Therapieergebnis zwischen „großem“ und „kleinem“ Volumen [12].

Bislang kaum untersucht ist die **Diffusion der Substanz durch das Perimysium**. Eine Untersuchung am M. sternocleidomastoideus weist auf einen recht weitgehenden Übertritt in benachbarte Muskeln hin [4, 19]. Somit ist auch unter diesem Aspekt eine möglichst zentrale Platzierung der Injektion wünschenswert, was am besten durch die visuelle Kontrolle mittels Sonographie zu gewährleisten ist. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Diffusion in benachbarte Muskeln das eigentliche Therapieergebnis nachhaltig verschlechtern könnte. Dies kann z. B. bei Injektion der Handgelenksflexoren (M. flexor carpi radialis, M. flexor carpi ulnaris) durch ungewollte gleichzeitige Schwächung der benachbarten Fingerflexoren der Fall sein. In großen und synergistisch wirkenden Muskeln wird eine nicht zentrale Platzierung dagegen weniger bis keine negativen Auswirkungen haben.

**Zusammenfassend** ist nach der klinischen Erfahrung von einer Diffusion über einen bis mehrere Zentimeter auszugehen, auch durch das Perimysium. Eine möglichst zentrale Platzierung des Injektionsvolumens an einer oder mehreren Stellen des Muskelbauchs ist unter diesem Gesichtspunkt zur Erlangung eines optimalen therapeutischen Effektes wünschenswert. Von den verfügbaren Techniken wird das am ehesten durch die Sonographie (Abb. 1) gewährleistet, da diese eine Beurteilung des Muskelbauchs an sich und

eine zentrale Platzierung der Nadelspitze in diesem ermöglicht, während sowohl das EMG als auch die Muskelstimulation keine Differenzierung zwischen zentraler vs. peripherer Lage der Nadelspitze im Muskelbauch erlaubt. Die Beobachtung der Ausbreitung des Injektionsvolumens führt bei Verwendung der Sonographie eher zu einer Verteilung des Volumens auf mehrere Injektionspunkte, da häufig mit Volumina von 0,5 ml bereits ein „Aufdehnen“ des Muskels zu beobachten ist. Diese Kontrolle ist mit den neurophysiologischen Techniken nicht möglich.

### 3. Nähe zur motorischen Endplatte

Tierexperimentelle Daten belegen die überlegene Effektivität einer endplattennahen Injektion [20]. Für die zervikale Dystonie liegen Daten vor, dass eine endplattennahe Injektion effektiver ist bzw. der gleiche Therapieeffekt mit einer geringeren Dosis zu erreichen ist [5, 7]. Für die Therapie der Spastizität liegen nur wenige Daten vor. Gracies et. al, 2002 beschrieben ein Experiment am M. biceps brachii, ein Muskel, an dem die Verteilung der motorischen Endplatten sich auf ein Areal im distalen Drittel des Muskels konzentriert [13]. Eine endplattennahe Injektion mit kleinem Volumen (A) wurde mit einer endplattenfernen Injektion mit kleinem Volumen (B) und einer endplattenfernen Injektion mit großem Volumen bei konstanter BoNT-Dosis (C) verglichen. Im Ergebnis der nachfolgenden klinischen Tests war bei kleinem Volumen eine endplattennahe Injektion (A) der endplattenfernen (B) überlegen. Insofern liegen eine ganze Reihe von Hinweisen vor, dass die Nähe zur motorischen Endplatte eine klinisch bedeutsame Rolle spielen könnte.

Relativiert wird dies dadurch, dass zum einen für viele Muskeln die Lokalisation der motorischen Endplatten wenig untersucht ist oder diese eher diffus verteilt sind und zum anderen in der Arbeit von Gracies et al. in Gruppe C (großes Volumen, endplattenfern) ein gleich gutes Ergebnis wie in Gruppe A gefunden werden konnte.

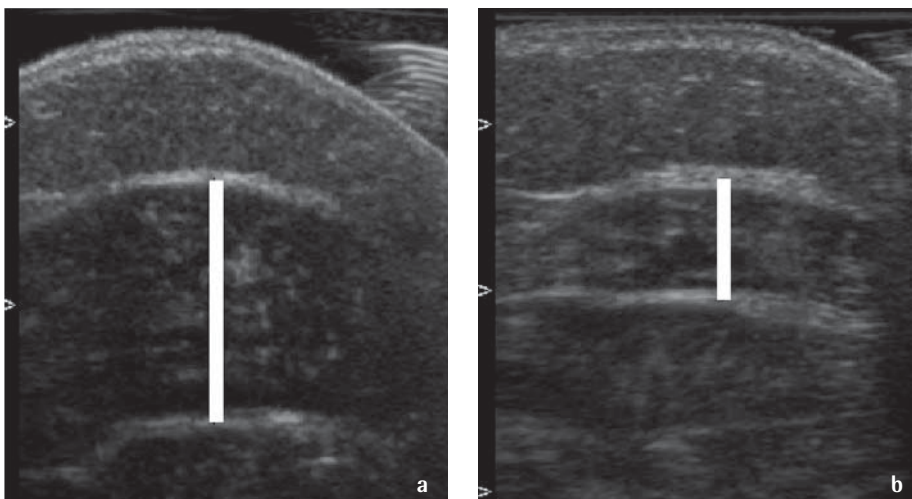
Die neurophysiologischen Techniken des EMG und der Muskelstimulation erlauben eine Aussage zur Nähe der Nadelspitze zur motorischen Endplatte, eine Information, die die Sonographie nicht liefern kann. Die Lokalisation der Endplatten bleibt eine Domäne dieser Methoden und ist auch mit Weiterentwicklung der bildgebenden Techniken nicht so bald aufzuholen. Noch nicht abschließend geklärt ist die Frage, ob mit einer gleichmäßigen Verteilung der Dosis im Muskel durch die Applikation eines größeren Volumens, verteilt auf mehrere Injektionspunkte, nicht ein klinisch ebenso gutes Ergebnis zu erzielen ist wie mit einer endplattennahen Injektion, insbesondere vor dem Hintergrund der häufig recht diffusen Verteilung dieser.

### Zusätzliche Aspekte im Hinblick auf die Verwendung verschiedener Injektionstechniken

Eine Elektrostimulation des Muskels entweder über seinen Nerven oder über Oberflächenelektroden hat möglicherweise Einfluss auf die Bindung von BoNT an die präsynaptische Membran [22]. Daten zum klinischen Effekt sind bislang nicht konklusiv [8, 14]. Eine Stimulation unmittelbar im Anschluss an die Injektion ist mit den neurophysiologischen Techniken problemlos möglich. So lange jedoch die Fragen nach der optimalen Dauer und Intensität nicht geklärt sind, ist nicht mit einer Durchsetzung dieser Verfahren in der Pädiatrie zu rechnen.

Für die Identifikation von Muskeln, die in der Therapie berücksichtigt werden sollten, kann insbesondere bei dystonen Störungen ein Oberflächen- oder Nadel-EMG hilfreich sein. In der Mehrzahl kann die Entscheidung bei Kindern mit CP jedoch auf Grund des klinischen Befundes getroffen werden.

Die Sonographie ist prinzipiell in der Lage, sekundäre Pathologien eines „upper motor neuron syndromes“ innerhalb des betroffenen Muskels zu detektieren und zu beschreiben [10]. Allerdings liegen für die CP bislang nur wenige Daten vor [21]. Zudem gelingt es bislang nicht zu unterscheiden, welche Veränderungen durch die Spastizität und welche durch die Inaktivität/Parese des Muskels bedingt sind. Insofern ist es noch nicht verlässlich möglich, an Hand des sonographi-



**Abb. 2:** Unterschied des Muskeldurchmessers bei zwei 5-jährigen Zwillingmädchen mit unterschiedlichem Schweregrad einer bilateralen spastischen CP. Sonogramm des medialen Kopfes des M. gastrocnemius medialis: (a) GMFCS Stufe I und (b) GMFCS Stufe III

schen Bildes vorauszusagen, wie weit ein Muskel lokal auf BoNT ansprechen wird. Immerhin lassen sich jedoch schon jetzt Aussagen zur Atrophie und – wengleich wenig standardisiert und semiquantitativ – zur Fibrosierung des Muskels treffen, die in die Therapieentscheidung mit einfließen können (siehe Abb. 2). Es ist mit Weiterentwicklungen zu rechnen und damit möglicherweise zukünftig mit einer nicht-invasiven und schmerzlosen Technik zur Abschätzung des möglichen lokalen Therapieeffektes von BoNT.

### Schlussfolgerungen

Trotz recht breiter Anwendung von BoNT zur Behandlung von Kindern mit CP liegen vergleichsweise wenig Studien zur Beeinflussung des lokalen Effektes durch unterschiedliche Injektionstechniken vor. Dies ist möglicherweise auch darin begründet, dass zur klinischen Bewertung nur eingeschränkt valide Instrumente vorliegen, die geringe Unterschiede möglicherweise nicht detektieren können [11]. Zudem ist die Vielzahl von möglichen Einflussfaktoren und deren Wechselwirkungen schwer zu standardisieren und zu kontrollieren. Trotzdem bleibt es eine wichtige Aufgabe, zukünftig nach Wegen zur Optimierung der Therapie nach dem Leitsatz „größtmögliche Effektivität mit geringstmöglicher Dosierung“ zu suchen.

Mit den neurophysiologischen Techniken stehen zuverlässige Methoden zur Messung der lokalen Effektivität prinzipiell zur Verfügung. Ihr weitläufiger Einsatz ist durch die Schmerzhaftigkeit der Prozeduren limitiert. Nichtsdestotrotz stellen sie in der Erwachsenenmedizin noch immer den Goldstandard zur Messung von Muskelaktivität dar und sind bislang durch keine andere Technik zu ersetzen. Ihr Einsatz innerhalb von Studien sollte deshalb erwogen werden. Die Sonographie kann ergänzende Befunde zur Morphologie des Muskels liefern. Ihr Stellenwert als diagnostisches Instrument und ihre Eignung als Evaluationsparameter einer BoNT-Therapie [18] muss in zukünftigen Arbeiten aber noch gefestigt werden.

### Fazit für die Praxis

Zur Identifikation des Zielmuskels ist die alleinige Palpation in vielen Fällen ungeeignet, weil zu wenig exakt. Die bislang vorliegenden tierversimentellen und klinischen Daten sprechen jedoch in ihrer Summe klar dafür, dass eine zielgenaue Injektion die Effektivität verbessern kann.

Die EMG-Technik ist in der Pädiatrie bei dem Krankheitsbild der Cerebralparese aus den genannten Gründen nicht Methode

der ersten Wahl. Betont sei, dass sich dies für andere Patientenkollektive, beispielsweise bei der zervikalen Dystonie, anders darstellen kann.

Die elektrische Stimulation des Muskels liefert eine sichere Identifikation des Muskels bei allerdings häufig mehreren, schmerzhaften Nadelstichen. Sie erlaubt keine Aussage zur Lokalisation der Nadelspitze innerhalb des Muskelbauchs und gibt keine Informationen zur Verteilung des Volumens im Muskel.

Die Sonographie erlaubt eine schmerzlose und rasche Identifikation von Zielmuskeln und eine visuelle Kontrolle über den gesamten Prozess der Injektion. In der Summe der Faktoren erscheint sie als die überlegene Technik zur Steuerung der Injektion im Rahmen der BoNT-Therapie für Kinder mit Cerebralparesen.

### Literatur

1. Barbano RL (2001) Needle EMG guidance for injection of botulinum toxin. *Needle EMG guidance is useful. Muscle Nerve.* 24: 1567-1568
2. Berweck S, Feldkamp A, Francke A et al. (2002) Sonography-guided injection of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics.* 33: 221-223
3. Borodic GE, Ferrante R, Pearce L et al. (1994) Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum toxin injections. *Mov Disord.* 9: 31-39
4. Borodic GE, Joseph M, Fay L et al. (1990) Botulinum A toxin for the treatment of spasmodic torticollis: dysphagia and regional toxin spread. *Head Neck.* 12: 392-399
5. Brans JW, de Boer IP, Aramideh M et al. (1995) Botulinum toxin in cervical dystonia: low dosage with electromyographic guidance. *J Neurol.* 242: 529-534
6. Chin TY, Natrass GR, Selber P et al. (2005) Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation. *J Pediatr Orthop.* 25: 286-91
7. Comella CL, Buchman AS, Tanner CM et al. (1992) Botulinum toxin injection for spasmodic torticollis: increased magnitude of benefit with electromyographic assistance. *Neurology.* 42: 878-82
8. Detrembleur C, Lejeune TM, Renders A et al. (2002) Botulinum toxin and short-term electrical stimulation in the treatment of equinus in cerebral palsy. *Mov Disord.* 17: 162-9
9. Dressler D, Rothwell JC (2000) Electromyographic quantification of the paralyzing effect of botulinum toxin in the sternocleidomastoid muscle. *Eur Neurol.* 43: 13-6
10. Foran JR, Steinman S, Barash I et al. (2005) Structural and mechanical alterations in spastic skeletal muscle. *Dev Med Child Neurol.* 47: 713-7
11. Fosang AL, Galea MP, McCoy AT et al. (2003) Measures of muscle and joint performance in the lower limb of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 45: 664-70
12. Francisco GE, Boake C, Vaughn A (2002) Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired

brain injury: a randomized trial comparing dilution techniques. *Am J Phys Med Rehabil.* 81: 355-63

13. Gracies J-M, Weisz D-J, Yang BY et al. (2002) Impact of Botulinum Toxin A (BTX-A) Dilution and Endplate Targeting Technique in Upper limb Spasticity. *Annals of Neurology. Suppl.1:* 87
14. Hesse S, Jahnke MT, Luecke D et al. (1995) Short-term electrical stimulation enhances the effectiveness of Botulinum toxin in the treatment of lower limb spasticity in hemiparetic patients. *Neurosci Lett.* 201: 37-40
15. Jankovic J (2001) Needle EMG guidance for injection of botulinum toxin. *Needle EMG guidance is rarely required. Muscle Nerve.* 24: 1568-70
16. Kinnett D (2004) Botulinum toxin A injections in children: technique and dosing issues. *Am J Phys Med Rehabil.* 83: 59-64
17. Koman LA, Mooney JF, Smith BP et al. (2000) Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BOTOX Study Group. J Pediatr Orthop.* 20: 108-115
18. Schröder AS, Lee SH, Scheld M et al. (2005) Significant reduction of muscle diameter after Botulinum Toxin injection in gastrocnemius muscle in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics.* 2: 36
19. Shaari CM, George E, Wu BL et al. (1991) Quantifying the spread of botulinum toxin through muscle fascia. *Laryngoscope.* 101: 960-964
20. Shaari CM, Sanders I (1993) Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. *Muscle Nerve.* 16: 964-969
21. Shortland AP, Harris CA, Gough M et al. (2002) Architecture of the medial gastrocnemius in children with spastic diplegia. *Dev Med Child Neurol.* 44: 158-63
22. Simpson LL (1980) Kinetic studies on the interaction between botulinum toxin type A and the cholinergic neuromuscular junction. *J Pharmacol Exp Ther.* 212: 16-21
23. Ubhi T, Bhakta BB, Ives HL et al. (2000) Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child.* 83: 481-87
24. Wissel J, Müller J, Poewe W (2003) EMG for identification of dystonic, tremulous and spastic muscles and techniques for guidance of injections. In: Naumann M, Moore P (Editor): *Handbook of Botulinum Toxin treatment*, Blackwell Science, Oxford. 76-98

### Abkürzungen:

BoNT Botulinumtoxin  
CP Cerebralparesen

**Dr. med. Steffen Berweck**  
Abteilung für Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie, Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Hauner'schen Kinderspital der LMU München  
Lindwurmstr. 4  
D- 80337 München  
steffen.berweck@med.uni-muenchen.de

Gute **ERFAHRUNG** zieht weite Kreise.



# Zonegran®

bei fokaler Epilepsie.

**Stark kommt an.**



Fokale Anfälle stark im Griff.

[www.zonegran.de](http://www.zonegran.de)

**Zonegran® 25 mg/50 mg/100 mg Hartkapseln, Wirkstoff:** Zonisamid **Zusammensetzung:** 1 Hartkapsel Zonegran® 25 mg/50 mg/100 mg enthält: 25 mg/50 mg/100 mg Zonisamid. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, hydriertes pflanzliches Öl, Natriumdodecylsulfat, die Kapselhülle enthält: Gelatine, E171, Schellack, Propylenglykol, Kaliumhydroxid, E172. Zusätzlich in Kapselhülle der 100 mg-Kapseln E110 u. E129. **Anwendungsgebiete:** Antiepilept. Zusatztherapie Erwachsener bei Behandl. partieller Anfälle mit od. ohne sekundäre Generalisierung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Zonisamid, einem der sonstigen Bestandteile oder Sulfonamiden. Schwangere oder stillende Frauen. **Warnhinweise:** Keine Empfng. für Pat. unter 18 Jahren; Vorsicht bei Pat. unter 40 kg KG; Frauen im gebärf. Alter wird bis 1 Monat nach Absetzen Empfängnisverh. empfohlen; bei älteren Pat., Leberprobl. oder Nierenprobl. evtl. langsamere Dosissteigerung od. Dosisanpassung; auf Risiko f. Nierensteinbild. u. ausreichende Gewichtsabn., schwerwiegende hämatologische und immunologische Störungen wie z.B. Hautausschlag, Dosisreduktion z. Vorbeug. erhöhter Anfallsaktivität. Fähigkeit z. Teiln. am Straßenverkehr u. Bedienung außser. sehr häufig; Agitiertheit, Reizbark., Verwirrungszust., Depression, Ataxie, Gedächtnisbeeinträcht., Übelk., Hautausschl., Fieber, Gewichtsabnahme; gelegentlich: Pneumonie, Harnwegsinfektion, Nephrolithiasis; sehr selten: Agranulozytose, aplast. Anämie, Leukozytose, Leukopenie, Suizidgedanken, Amnesie, Koma, Grand-Mal-Anf., myasthen. Syndr., malign. neurolept. Syndr., Dyspnoe, Pruritus, Stevens-Johnson-Syndr., Rhabdomyolyse, Hydronephrose, Niereninsuff., abnormer Urin, pflichtig. Stand: März 2005. Eisai Ltd., Shortlands, London, UK.



**Nebenwirkungen:** Häufigste: Schläfrigkeit, Schwindel, Anorexie; Diplopie; häufig: Überempfindlichk., Aufmerksamkeitsstör., Sprachstör., abnorme Schmerzen, Diarrhoe, Hypokaliämie, psychot. Stör., Anfälle, Erbrechen, Cholezystitis, Cholelithiasis, Harnsteine, Lymphadenopathie, Panzytopenie, Thrombozytopenie, metabol. Azidose, Halluzinat., Schlaflosigk., Aspirationspneumonie, Respirationsstör., Pankreatitis, Leberzellschäd., Anhidrose, Eryth. multif., Erhöhg. d. CPK i. Blut, Erhöhg. d. Blutharnstoffs, Leberfkt.-Test abnorm, Hitzschlag. **Verschreibungs-Vertrieb in Deutschland:** Eisai GmbH, Lyoner Str. 36, 60528 Frankfurt a. Main

# Botulinumtoxin: Outcome-Evaluation an der unteren Extremität

B. WESTHOFF<sup>1</sup>, A. REISSIG

<sup>1</sup> Orthopädische Klinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

## Zusammenfassung

Die Erfolgskontrolle nach Botulinumtoxinbehandlung bei Cerebralpareesen (CP) ist von besonderer Bedeutung, da die Injektion in regelmäßigen Abständen wiederholt werden sollte, die Therapie kostenintensiv ist und es sich mit Ausnahme der Spitzfußbehandlung um eine Off-label-Anwendung handelt. Bei der Auswahl der Evaluationsmethode ist zwischen Messinstrumenten zur Beurteilung des primären Therapieziels (Reduktion der Spastik) sowie der sekundären (Funktionsverbesserung, Pflegeerleichterung etc.) und tertiären (globale Patientenzufriedenheit etc.) Therapieziele zu differenzieren. Zahlreiche Scores werden vorgestellt und bewertet.

## Schlüsselwörter

Botulinumtoxin, Erfolgskontrolle, Scores

## Botulinum Toxin: Outcome Evaluation at the Lower Limb

## Abstract

Evaluation of the treatment effect is essential in the use of botulinum toxin in patients with cerebral palsy (CP) because it requires repeated injections, is expensive and, with the exception of equinus foot, is in an off-label indication. When choosing the outcome measures for the treatment effect, primary (muscle tone reduction), secondary (e.g. functional gain, improved care) and tertiary treatment goals (patients' satisfaction) need to be considered. Several scores are described and discussed.

## Keywords

Botulinum Toxin, outcome evaluation, scores

## Bibliography

Neuropaediatrie 2006; 5: 70-78 © Schmidt-Roemhild-Verlag, Luebeck, Germany; ISSN 1619-3873, NLM ID 101166293

## Einleitung

Die Therapie mit Botulinumtoxin (BoNT) hat in den letzten Jahren zunehmend Verbreitung bei der Behandlung von Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen gefunden. Voraussetzung für die erfolgreiche Behandlung ist

- ▶ das Vorliegen einer dynamischen, also nicht strukturell-fixierten Bewegungseinschränkung
- ▶ eine funktionelle Beeinträchtigung aufgrund der dynamischen Bewegungseinschränkung
- ▶ die Definition und Überprüfung eines realistischen Therapieziels

## Notwendigkeit der Therapieevaluation

Nach der Behandlung sollte der Erfolg der Therapiemaßnahme evaluiert werden.

Die Erfolgskontrolle ist bei der BoNT-Behandlung von besonderer Bedeutung, da es sich hier mit Ausnahme der Spitzfußbehandlung derzeit noch um eine Off-label-Anwendung handelt, die Injektion in regelmäßigen Abständen wiederholt werden sollte und die Therapie kostenintensiv ist.

## Besonderheiten der Therapieevaluation bei ICP

Die hohe Variabilität der klinischen Manifestation der motorischen Beeinträchtigung sowie altersrelevante Veränderungen erschweren die Therapieevaluation bei Kindern mit infantiler Cerebralpareesen (ICP) und damit die Beurteilung, ob es sich um eine effektive Therapie handelt. Bei der Evaluation der Therapie mit BoNT orientiert man sich daher an dem definierten Therapieziel (primär und sekundär), der behandelten Funktionsstörung, dem Grad der Behinderung des Patienten sowie an den lokal zur Verfügung stehenden Möglichkeiten. Der Zeitpunkt für die Erfolgskontrolle sollte so gewählt werden, dass der optimale Wirkeffekt eingesetzt hat und das Kind sich an den veränderten

Primäres Therapieziel	Tonusreduktion	(modifizierte) Ashworth-Scale, Tardieu-Scale, „catch“
Sekundäres Therapieziel	Funktionsverbesserung	aktive Gelenkbeweglichkeit, Gait Scores, Gross Motor Function Measure (GMFM), Goal attainment Scale (GAS)
	Pflegeerleichterung	passive Gelenkbeweglichkeit, GAS
	Schmerzreduktion	Pain Score, GAS
Tertiäres Therapieziel	Prophylaxe sekundärer Deformitäten (Hüftdezentrierung, Kontrakturen u. a.)	passive Gelenkbeweglichkeit, radiologische Parameter
	globale Patientenzufriedenheit, Selbstständigkeit, soziale Akzeptanz (reduzierte Stigmatisierung)	Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI) [10], Functional Independence Measure for Children (Wee FIM) [19]

Tab.1: Therapieziel – Evaluations-Algorithmus



viertelbar

Bei fokalen & generalisierten Epilepsien für Erwachsene & Kinder<sup>1</sup>

Eine für alle<sup>2</sup>

# Lamotrigin Desitin® 100 mg

# quadro

<sup>1</sup> Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren Monotherapie.  
Kinder von 2 – 12 Jahren Zusatztherapie.

<sup>2</sup> Ab einer Einzeldosis von 25 mg Lamotrigin.

**Lamotrigin Desitin® 25 mg/50 mg/quadro 100 mg/200 mg Tabletten.** Wirkstoff: Lamotrigin. **Verschreibungspflichtig.** **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 Tabl. Lamotrigin Desitin® 25 mg/50 mg/quadro 100 mg bzw. 200 mg Tabletten enthält 25 mg/50 mg/100 mg oder 200 mg Lamotrigin. **Sonst. Bestandt.**: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Eisenoxid gelb (E 172), Povidon K30, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Talkum, hochdisp. Siliciumdioxid. **Anwendungsgebiete:** Erwachsene u. Kinder ab 12 Jahren: partielle Epilepsie mit o. ohne generalisierte Anfälle und primäre generalisierte Epilepsie. Kinder von 2 bis 12 Jahren: Zusatztherapie bei therapieresistenten partiellen Epilepsien. Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren: Zusatztherapie bei therapieresistentem Lennox-Gastaut-Syndrom, falls die Behandl. mit anderen Antiepileptika-Kombinationen nicht möglich ist. **Hinweise:** Erstmalige Anwendung bei Erwachsenen u. Kindern ab 12 Jahren sollte nur durch einen Neurologen od. einen Arzt, der m. d. Behandlung von Epilepsien vertraut ist, erfolgen. Die erstmalige Anw. bei Kdrn. von 2–11 Jahren sollte in Kliniken o. Institutionen mit besonderer Erfahrung i. d. Behandl. von Epilepsien od. in enger Zusammenarbeit mit solchen Einrichtungen erfolgen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Lamotrigin od. einem der sonstigen Bestandteile **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Hautausschlag. Die meist makulopapulösen Hautausschläge wurden i. d. Regel innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen beobachtet u. bildeten sich nach Absetzen des Arzneimittels zurück. Das Risiko für Hautausschläge scheint in hohem Maße in Zusammenhang mit höheren als empfohlenen Anfangsdosen als auch mit d. gleichzeitigen Einnahme von Valproinsäure zu stehen. *Selten:* schwerwiegende lebensbedrohende allergische Haut- u. Schleimhaareaktionen (blasse Schwellung der Haut, besonders Quincke-Ödem), evtl. unter Beteiligung der Schleimhäute in Mund, Rachen, Kehlkopf u. Magen-Darm-Trakt, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse. Diese Symptome gehen bei den meisten Pat. nach Absetzen zurück, bei einigen Pat. bleiben irreversible Vernarbungen. Fälle mit tödlichem Ausgang traten selten auf. *Überempfindlichkeitsrk.:* Hautausschläge mit verschiedenen systemischen Symptomen wie Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtssedeme, Veränd. der Blut- u. Leberwerte. Der klin. Verlauf kann in seltenen Fällen zu disseminierter intravasculärer Gerinnung und Multiorganversagen führen. Frühe Manifestation einer Überempfindlichkeitsrk. (z. B. Fieber, Lymphadenopathie) auch ohne Hautausschlag mögl. Bei o. g. Symptomen sollte Lamotrigin Desitin® abgesetzt werden, falls keine andere Ursache festgestellt werden kann. *Überempfindlichkeitsrk. u. die selten auftretende toxische epidermale Nekrolyse können tödlich verlaufen.* *Weitere Nebenwirkungen:* *sehr häufig:* Doppeltsehen, verschwommenes Sehen, Schwindel, Kopfschmerzen. *Häufig:* Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Müdigkeit, Ataxie, Nystagmus, Tremor, Übelkeit, Magen-Darm-Beschwerden (incl. Erbrechen u. Durchfall), Reizbarkeit. *Gelegentlich:* Aggressivität. *Selten:* Konjunktivitis. *Sehr selten:* Agitiertheit, Tics (motorisch u. vokal), Verwirrtheit u. Halluzinationen. Lupus-ähnliche, AM-Reaktionen, Bewegungsstörg., Stand-/ Bewegunsunsicherheit, Verschlimmerung eines Parkinson-Syndroms, extrapyramidale Störungen z. B. Choreaathetose, Anfallszunahme, Blutbildveränderungen, die sowohl in Verbindung mit einem Überempfindlichkeitsyndrom als auch alleine auftreten können, incl. Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Pancytopenie, aplastische Anämie, Agranulozytose. Erhöhung der Leberwerte, Leberfunktionsstörungen, Leberversagen. Leberfunktionsstör. treten gewöhnlich in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf, in Einzelfällen auch ohne Anzeichen einer Überempfindlichkeit. In klinischen Monotherapiestudien: Schwächegefühl, Alopecie, Juckreiz, Appetitlosigkeit. Da Lamotrigin Desitin® die Dihydrofolsäure-Reduktase geringfügig hemmt, ist eine Wechselwirkung m. d. Folsäurestoffwechsel während der Langzeittherapie nicht auszuschließen. Bei Therapie bis zu 1 Jahr wurden keine klinisch bedeutsamen Änderungen der Hämoglobinkonzentration, des mittl. Erythrozytenvolumens od. der Folsäurekonzentration in Serum u. Erythrozyten beobachtet. Bei der Grunderkrank. Epilepsie können schwere Krampfanfälle, einschließl. Status epilepticus, zu Rhabdomyolysis, Multiorganversagen u. disseminierter, intravasculärer Koagulopathie führen, manchmal tödlich. Ähnliche Fälle traten auch bei Anw. von Lamotrigin auf. Zu Auswirk. von Lamotrigin auf Wachstum, Entwicklung und kognitive Fähigkeiten von Kdrn. liegen nur unzureichende Daten vor. **Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung:** Lamotrigin Desitin® sollte in der Schwangerschaft u. Stillzeit nur nach strenger Nutzen-Risiko Abwägung verabreicht werden. Wenn gestillt wird, sollte der Säugling auf Effekte bzw. Nebenwirkungen hin beobachtet werden. Falls Lamotrigin Desitin® bei Pat. mit bipolaren Störungen verabreicht wird, sollte geprüft werden, ob diese bereits ein Lamotrigin-haltiges Produkt erhalten. Lamotrigin Desitin® Tabl. enthalten Lactose und sollten bei Patienten, die an den seltenen hereditären Erkrankungen wie Galaktose-Unverträglichkeit, Lapp-Lactose-Mangelsyndrom o. Glukose-Galaktose-Malabsorption leiden, nicht angewendet werden. **Wechselwirkungen, Dosierungsempfehlungen und Hinweis für Verkehrsteilnehmer sowie weitere Informationen:** siehe Gebrauchs- bzw. Fachinformationen. **DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH** - Weg beim Jäger 214 - 22335 Hamburg - Tel. 040 59101-525 - www.desitin.de - **Stand: Januar 2006**

**Lamotrigin Desitin® 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension.** Wirkstoff: Lamotrigin. **Verschreibungspflichtig.** **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 Tabl. Lamotrigin Desitin® 5 mg Tabl. zur Herstellung einer Suspension enthält 5 mg Lamotrigin. **Sonst. Bestandt.:** Acesulfam-Kalium, Crospovidon, hochdisp. Siliciumdioxid, Mannitol (Ph. Eur.), Natriumdoodecylsulfat, Orange-Aroma. **Anwendungsgebiete, Hinweise, Gegenanzeigen, Nebenwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung siehe oben.** Lamotrigin Desitin® 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension enthalten keine Lactose. **Wechselwirkungen, Dosierungsempfehlungen und Hinweis für Verkehrsteilnehmer sowie weitere Informationen:** siehe Gebrauchs- bzw. Fachinformationen. **DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH** - Weg beim Jäger 214 - 22335 Hamburg - Tel. 040 59101-525 - www.desitin.de - **Stand: Januar 2006**



ZNS im Fokus - Menschen im Blick

DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH • Weg beim Jäger 214 • 22335 Hamburg  
Tel.: 040 59101-0 • Fax: 040 59101-377 • E-Mail: epi.info@desitin.de • www.desitin.de



Muskeltonus gewöhnen konnte (ca. 6 bis 8 Wochen nach Injektion).

### Anforderungen an einen Score als Messinstrument

Bei der Anwendung von Scores zur Therapieevaluation werden verschiedene Anforderungen für die Güte/Qualität eines Scores gestellt, die bei der Auswahl des jeweiligen Tests berücksichtigt werden sollten: Validität, Reliabilität, Sensitivität, Spezifität, Einfachheit, Reproduzierbarkeit und Praktikabilität [15]. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht etablierter Methoden zur Evaluation von Behandlungseffekten bei Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen.

Im Folgenden werden verschiedene Evaluationsmethoden für das primäre und sekundäre Therapieziel vorgestellt, die nach lokalen Gegebenheiten individuell ausgewählt werden können.

### Instrumente zur Evaluation des primären Therapieziels

Ein allgemeingültiges, reproduzierbares, valides Meßsystem für Spastik konnte bislang nicht etabliert werden. Verschiedene Methoden versuchen den durch schnelle Dehnung provozierten Widerstand als Ausmaß der Spastik zu erfassen.

#### 1. Ashworth-Scale

Das Skalierungssystem nach Ashworth [1] bzw. die modifizierte Ashworth-Scale [2] haben im klinischen Alltag am meisten Verbreitung gefunden. Der Unterschied besteht darin, dass bei der modifizierten Ashworth-Scale noch eine zusätzliche Stufe (1+) eingefügt wurde (Tab. 2). Sie ermöglicht eine adäquate Messung des spastikbedingten Widerstands [24].

#### 2. Tardieu-Scale

Im Gegensatz zur Ashworth-Scale werden bei der Tardieu-Scale 3 Faktoren berücksichtigt [23]:

- ▶ Die Bewegung wird in verschiedenen Geschwindigkeiten ausgeführt.
- ▶ Die Qualität der muskulären Reaktion wird beschrieben.
- ▶ Die Winkelstellung, bei der die spastische Reaktion auftritt, wird dokumentiert (wird auch separat als Messung des „catch“ verwendet).

Bei der modifizierten Tardieu-Scale [5] wird der „catch“ in Relation zum maximalen Bewegungsausmaß gesetzt. Im Vergleich zu der modifizierten Ashworth-Scale konnte mit der modifizierten Tardieu-Scale ein deutlicherer Unterschied zwischen mit BoNT behandelten und nicht behandelten ICP-Kindern gezeigt werden [4, 5].

0	keine Tonuserhöhung
1	leichte Tonuserhöhung, die sich in Muskelanspannung und sofortiger Relaxation oder in leichtem Widerstand am Bewegungsende präsentiert, wenn das betroffene Gelenk in Flexions- oder Extensionsrichtung bewegt wird
1+	leichte Tonuserhöhung, die sich in Muskelanspannung gefolgt von minimalem Widerstand während des verbleibenden (weniger als die Hälfte) Bewegungsumfanges präsentiert, wenn das betroffene Gelenk in Flexions- oder Extensionsrichtung bewegt wird
2	mäßige Tonuserhöhung; die Extremität lässt sich noch leicht beugen
3	erhebliche Tonuserhöhung mit deutlichem Widerstand bei noch durchführbaren, passiven Bewegungen
4	die Extremität ist starr und lässt sich passiv nicht mehr bewegen

Tab. 2: Modifizierte Ashworth-Scale

#### 3. „catch“

Der „catch“ als eine Teilinformation der Tardieu-Scale kann auch separat zur Anwendung kommen. Durch maximal schnelle Dehnung wird eine spastische Reaktion provoziert. Die Winkelstellung, bei der erstmalig ein starker muskulärer Widerstand zu spüren ist, wird dokumentiert und spiegelt ein Maß der Beeinträchtigung durch die Spastik wider. Bei erfolgreicher BoNT-Therapie sollte sich das Bewegungsausmaß, das bei schneller Bewegungsausführung möglich ist, vergrößern. An der unteren Extremität wird diese Methode regelmäßig bei der Erfolgsbeurteilung nach BoNT-Behandlung des spastischen Spitzfußes, der Kniebeugespastik sowie der Behandlung der Adduktorenspastik eingesetzt.

### Instrumente zur Evaluation des sekundären Therapieziels

Indikation für die Behandlung von Patienten mit BoNT an der unteren Extremität ist meist die Funktionsverbesserung (Stehen, Gehen) oder die Pflegeerleichterung. Auf die Evaluation bei speziellen Indikationen, wie Schmerzreduktion und Prophylaxe von sekundären Deformitäten,

soll im Folgenden nicht gesondert eingegangen werden.

### Funktionsübergreifende Evaluation

#### 1. Gelenkwinkelmessung (aktiv/passiv)

Die am einfachsten durchführbare Methode stellt die Bestimmung des passiven Bewegungsausmaßes eines Gelenks vor und nach Injektion dar, wobei die Überprüfung bei langsamer Bewegungsausführung erfolgt. Das aktiv zur Verfügung stehende Bewegungsausmaß ist entscheidend für die Funktion, wird jedoch nicht nur durch die Spastik, sondern auch durch die selektiven, motorischen Kontrollfähigkeiten beeinflusst.

Bei der Adduktorenspastik kann auch der Abstand in Zentimetern zwischen den Kniegelenken in maximal möglicher Abduktion als Kriterium verwendet werden.

Nachteil dieser Evaluationsmethoden ist eine geringe Reliabilität.

### Grobmotorische Funktionsevaluation

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

Beim GMFM handelt es sich um ein standardisiertes und validiertes Verfahren der grobmotorischen Fähigkeiten von Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen. Die quantitative Beurteilung beruht auf Beobachtung von 88 Einzelaufgaben, verteilt auf 5 Dimen-

Dehnungsgeschwindigkeit	
V1	sehr langsame Dehnung
V2	so schnell wie möglich
Qualität der muskulären Reaktion	
1.	leichter Widerstand, kein deutlicher „catch“ bei einer bestimmten Winkelstellung
2.	deutlicher „catch“ an einer spezifischen Winkelstellung, blockiert vorübergehend die passive Dehnung
3.	erschöpflicher Klonus (< 10 sec) in einer spezifischen Winkelstellung
4.	unerschöpflicher Klonus (> 10 sec) in einer spezifischen Winkelstellung
5.	keine Gelenkbewegung möglich

Tab. 3 : Vorgaben zur Anwendung der modifizierten Tardieu-Scale

sionen: Liegen & Rollen, Sitzen, Krabbeln & Knien, Stehen sowie Gehen & Laufen & Springen [21]. Die Qualität der Bewegung wird beim GMFM jedoch nicht berücksichtigt. Der Einsatz des GMFM in vielen Studien bestätigt diesen als ein gutes Verfahren zur Dokumentation von Funktionsveränderungen bei Kindern mit ICP [3, 17].

### Individuelle Funktionsevaluation

#### 3. Goal Attainment Scaling (GAS)

Diese Methode wurde erstmals 1968 von Kiresuk und Sherman zur Evaluation seelischer Gesundheitsdienste angewendet und kam in der Folge in verschiedensten Bereichen zur Anwendung [8, 12, 25].

Zunächst wird ein realistisches Therapieziel exakt festgelegt, das den Wert 0 erhält. Der Therapieeffekt wird mit Werten

-2 = Ausgangssituation des Kindes, keine Veränderung
-1 = leichte Veränderung, liegt unter dem festgesetzten Therapieziel
0 = Erreichen des festgesetzten Therapieziels
+1 = Kind erreicht etwas mehr als das festgesetzte Therapieziel
+2 = Veränderung liegt deutlich über dem festgesetzten Therapieziel

Tab. 4: Goal Attainment Scaling

von „minus 2“ bis „plus 2“ eingeschätzt, wobei die negativen Zahlen bedeuten, dass das Therapieziel nicht erreicht wurde; positive Zahlen entsprechen einem Effekt, der die Erwartungen übertraf (Tab. 4).

In der Literatur wurde mit  $r = 0,51 - 0,91$  eine zufrieden stellende Interrater-Reliabilität berichtet [7]. Im Vergleich zu anderen standardisierten Meßsystemen zeigt die GAS eine bessere Sensitivität und kann klinisch relevante Veränderungen deutlicher aufzeigen [22]. Probleme liegen in der Auswahl und Definition eines realistischen Therapieziels sowie der möglichen Abstufungen.

#### Videodokumentation zur Gangbildevaluation

Vielfach ist das Ziel der Botulinumtoxinbehandlung die Verbesserung des Gangbildes. Zur Beurteilung des Therapieerfolgs ist eine strukturierte und standardisierte Analyse des Gangbildes sinnvoll. Da das menschliche Auge nicht in der Lage ist, schnelle Bewegungen in den verschiedenen Ebenen des Raums (Sagittal-, Frontal- und Transversalebene) gleichzeitig auf den einzelnen Gelenkebenen (Sprunggelenk, Knie, Hüfte, Becken, Rumpf) zu erfassen, sollte zur Dokumentation eine Videoaufnahme angefertigt werden. Diese bietet den Vorteil, dass das Gangbild beliebig oft angeschaut, ein direkter Vergleich vorher/nachher vorgenommen werden kann und zur exakten Beurteilung einzelner Momente des Gangzyklus eine Slow-motion-Wiederga-

be möglich ist. Allerdings weist auch die Videodokumentation Grenzen auf:

- ▶ das Bild ist 2-dimensional, eine Beurteilung der Transversalebene ist nur eingeschränkt möglich
- ▶ Abschätzung der Gelenkwinkel nur möglich, wenn der zu beurteilende Abschnitt exakt orthograd aufgenommen wurde; ansonsten kommt es aufgrund optischer Verzerrung zu Fehleinschätzungen der Gelenkwinkel
- ▶ quantitative Beurteilung nur näherungsweise möglich
- ▶ keine Aussagen zu einwirkenden Kräften sowie zu Muskelaktivitäten während des Gangablaufs

Die exakte quantitative Beschreibung des Gehens mit Aussagen zu Weg-Zeit-Parametern (Ganggeschwindigkeit, Schrittlänge, Schrittfrequenz etc.), Kinematik (Beschreibung der Winkelstellung der einzelnen Gelenke in allen drei Ebenen des Raums während des Gehens), Kinetik (Beschreibung der Drehmomente und Leistung, die an den einzelnen Gelenken während des Gehens erzeugt werden) sowie die Muskelaktivität (dynamisches EMG) können nur mittels der instrumentellen, dreidimensionalen Ganganalyse erfasst werden. Diese ist allerdings sehr aufwendig, kostenintensiv und daher für die Routine kaum einsetzbar und steht nur einzelnen Zentren zur Verfügung.

Um Videos reproduzierbar auswerten zu können, ist eine standardisierte Aufnahmetechnik erforderlich:

- ▶ Kamera (möglichst mit Stativ) auf Hüfthöhe des Patienten einstellen

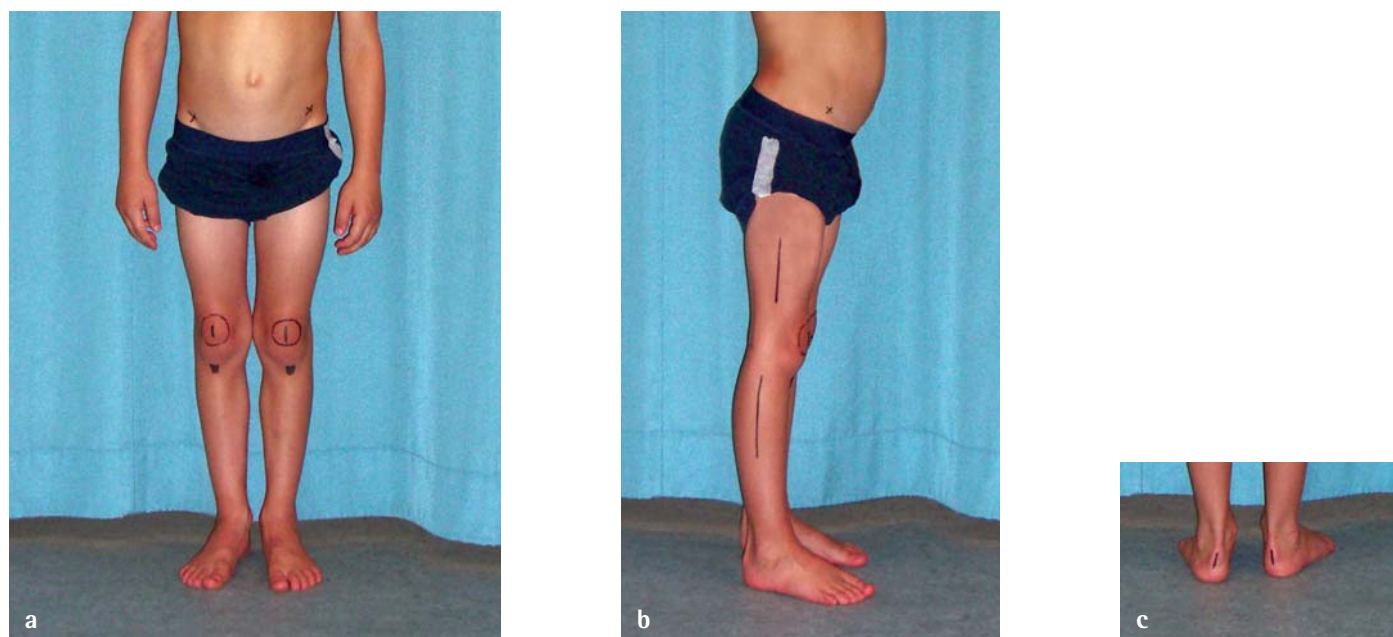


Abb. 1: Vorbereitung eines Patienten für die Videoaufzeichnung zur visuellen Ganganalyse von (a) vorne, (b) der Seite und von (c) hinten

- ▶ Aufnahmen während des Gehens von vorne, hinten und von jeder Seite
- ▶ kein Schwenken der Kamera mit der Fortbewegung des Patienten bei den Seitenaufnahmen

- ▶ Patient möglichst bis auf die Unterhose entkleidet

Die Abschätzung der Gelenkpositionen kann durch eine visuelle Markierung am Patienten erleichtert werden [20] (Abb. 1a-c):

- ▶ Markierung der Spina iliaca anterior superior
- ▶ Markierung der Patella
- ▶ Markierung der Tuberositas tibiae
- ▶ Markierungslinie lateraler Ober- und Unterschenkel
- ▶ Markierungslinie Calcaneus dorsal
- ▶ ggf. Anbringen von sog. „Rotationsblocks“ am Becken zur besseren Beurteilung der Bewegungen in der Trans-

versalebene [11]

Für die Outcome-Evaluation der Gangbildveränderungen nach BoNT-Injektion anhand von Videoaufnahmen werden verschiedene Scores vorgestellt.

#### 4. Physician Rating Scale (PRS)

Die Physician Rating Scale (PRS) wurde von Koman 1993 speziell zur Evaluation von Gangveränderungen nach BoNT-Injektion bei CP-Kindern entwickelt [13, 14]. Dabei werden die Parameter Kauergang, Knieposition und Abrollverhalten des Fußes beurteilt (Tab. 5). Bei der Überprüfung der Reliabilität zeigte sich eine gute Intra-observer-Reliabilität bei geringer Übereinstimmung zwischen verschiedenen Beobachtern [16]. Insbesondere bei der Beurteilung der Knieposition besteht eine große Unsicherheit [6].

#### 5. Observational Gait Scale

Die Weiterentwicklung der Physician Rating Scale wurde in einem Consensus-Paper von Graham et al. als „Observational Gait Scale“ (Tab. 6) zur Evaluation der BoNT-Therapie im Rahmen der beobachtenden Ganganalyse empfohlen [9]. Mackey et al. konnten eine gute Inter- und Intra-observer-Reliabilität für die Parameter Knie- und Fußposition in der mittleren Standphase, initialer Bodenkontakt und Abheben der Ferse zeigen. Der Vergleich mit Daten aus der instrumentellen Ganganalyse zeigte für diese Parameter auch eine gute Validität. Eine geringere Reliabilität bestand für die Parameter Rückfußposition und Standbasis [18].

#### 6. Edinburgh Visual Gait Score

Die Beurteilung der Gangbildes nach dem Edinburgh Visual Gait Score [20] erfolgt anhand von 17 Parametern und umfasst die Analyse der Bewegungen des Rumpfes, des Beckens, des Hüft-, Knie- und Sprunggelenks sowie die Position des Fußes in der Sagittal-, Frontal- und Transversalebene (Tab. 7). Die Abweichung vom Normalen wird in 2 Schweregraden angegeben („mäßig“, „ausgeprägt“). Die Bewertung erfolgt nach einer 3-Punkte-Ordinalskala:

- 0 = normal (Mittelwert +/- < 1,5 s)
- 1 = mäßige Abweichung (1,5–4,5 s vom Mittelwert des Normalkollektivs)
- 2 = ausgeprägte Abweichung (> 4,5 s vom Mittelwert des Normalkollektivs)

Die Autoren fanden eine gute Intra- und Interobserver-Reliabilität und die numerisch zu erfassenden Parameter zeigten eine gute Übereinstimmung mit Werten, die bei der instrumentellen Ganganalyse gefunden wurden. Maathuis et al. konnten eine ausgezeichnete Intraobserver-Reliabilität bestätigen [16].

### Schlussfolgerungen

Zusammenfassend besteht ein Konsens darüber, dass die Evaluation der Therapie mit Botulinumtoxin (BoNT) unbedingt empfohlen wird. Oft wird dadurch eine Modifikation des Therapieschemas, der Zielmuskeln und der Dosierung angeregt, die zur Optimierung der weiteren Behandlung führt. Die Auswahl der Überprüfungsparameter und Messverfahren sollte entsprechend des individuell festgelegten Therapieziels getroffen werden. So lassen sich auch objektiv individuelle Langzeittherapieeffekte dokumentieren, welche die gemeinsame weitere Therapieplanung mit dem Patienten, den Eltern, Therapeuten, weiterbehandelnden Ärzten und Kostenträgern unterstützen.

Parameter	rechts	links
<b>Kauergang</b>		
ausgeprägt (> 20° Hüfte, Knie, Sprunggelenk)	0	0
mäßig (5–20° Hüfte, Knie, Sprunggelenk)	1	1
gering (< 5° Hüfte, Knie, Sprunggelenk)	2	2
kein	3	3
<b>Spitzfuß</b>		
konstant (fixierte Kontraktur)	0	0
konstant (dynamische Kontraktur)	1	1
gelegentlich Fersenkontakt	2	2
Fersen-Zehen-Gang	3	3
<b>Rückfußstellung bei initialem Bodenkontakt</b>		
varus	0	0
valgus	1	1
gelegentlich neutral	2	2
neutral	3	3
<b>Knie</b>		
Rekurvatum > 5°	0	0
Rekurvatum 0–5°	1	1
neutral (kein Rekurvatum)	2	2
<b>Ganggeschwindigkeit</b>		
nur langsam	0	0
variabel (langsam – schnell)	1	1
<b>Gang</b>		
Zehe – Zehe	0	0
gelegentlich Ferse – Zehe	1	1
Ferse – Zehe	2	2

Tab. 5: Physician Rating Scale



»Mir reicht!  
Ich will auch  
nach der  
Schule Freunde  
haben!«

## KINDER LERNEN FÜRS LEBEN – 12 STUNDEN AM TAG.

Soziale Kompetenz, Familiensinn und Feinmotorik sind für das spätere Leben sehr wichtig. Gerade diese Dinge lernt das Kind oftmals erst nach der Schule, in seiner Freizeit, zusammen mit Freunden, Geschwistern und Eltern.

Deshalb setzen wir uns für eine Ganztagestherapie mit CONCERTA® ein. Nur einmal eingenommen wirkt CONCERTA® 12 Stunden lang und hilft damit, dass ADHS-Kinder nicht nur in der Schule, sondern auch am Nachmittag ihr Potential besser ausschöpfen können.

CONCERTA®. MEHR VOM TAG – MEHR VOM LEBEN.

**CONCERTA® 18 mg/- 36 mg/- 54 mg Retardtabletten. Wirkstoff:** Methylphenidat-Hydrochlorid. **Zusammensetzung:** 1 Retardtbl. CONCERTA 18 mg/- 36 mg/- 54 mg enth. 18 mg/- 36 mg/- 54 mg Methylphenidat-Hydrochlorid. **Sonst. Bestandt.**: E 321, Celluloseacetat, Hypromell., Phosphorsäure 85 %, Poloxamer 188, Macrogol 400, 200000 u. 7000000, Povidon K 29-32, Natrium-Ci. Stearinsäure, Bernsteinsäure, E 172, Lactose-Monohydr., E 171, Tracetin, Carmaabawachs, 2-Propanol, Propylenglyk., ger. Wasser. **Anw.-geb.**: B. Kdm. (Üb. 6 J.) u. Jugendl. m. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Störg. (ADHS) als Teil e. umfass. Bhdgsprog., wenn sich and. Maßn. allem als unzureich. erwiesen haben. **Gegenanz.**: Überempfindl. gg. Methylphenidat od. sonst. Bestandt.; ausgepr. Angst u. Anspanng.; Glaukom; diagnostiz. od. i. d. Familienanamn. aufgetr. Tourette-Syndr.; Komb. m. nichtselekt. irrevers. Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern bzw. i. d. ersten 14 Tagen n. Abs. e. MAO-Hemmers; Hypertyreose; schwere Angina pect.; Herzrhythmusstörg.; schwere Hypertonie; gegenwärt. oderwärt. schwere Depress.; Anorexia nerv.; psychot. Sympt. od. Suizidneigung; bek. AM- od. Alkoholabhängigk.; Schwangersch. u. Stillzeit; Kinder unter 6 J.; Vorsicht b.; vorbesteh. schwerer Stenose i. Bereich d. Gastromitttraktes, Dysphagie od. Pat. m. gro- Ben Schwierigk., Tabl. zu schlucken; motor. u. verb. Tic's (auch in Familienanamn.); früherer AM- od. Alkoholabh. od. Psychose; Hypertonie; Krampfanfälle/ anormales EEG (treten Krampfanfälle auf, AM absetzen); Pat., deren Grundekr. durch Erhöhg. d. Blutdr. od. d. Herzfrequenz verschlimm. werden könne; Nieren- od. Leberinsuff.; Sebstörg.; normale Erschöpfungszustände. Bhdg. b. Pat. m. nicht erwart. Wachstum/Gewichtszun. unterbr. **Nebenwirk.**: Sehr häufig: Kopfschm., Appetitlosigk., Schlaflosigk. u. Magenbeschw., Häufig: Symptomverstärk. e. ADHS, Asthene, Hypertonie, Übelk. u/od. Erbg., Dyspepsie, Gewichtsverl., Benommenh., Muskelzucken (Tics), Schläfrück., Ängstlichk., Depressionen, emot. Labilit., Feindseligk., Nervosität, Exanth., Gelegentl.: Brustschm., Fieber, vesehentlich. Verletzg., Unwohlsein, Schmeizen, Migräne, Tachyk., Diarrh., Stuhlinkontin., gesteig. Appet., Muskelkrämpfe i. d. Beinen, Hyperkinesie, Sprechstörg., Schwindel, anorm. Träumen, Apath., Verwirrth., Halluzin., Schlafstörg., anorm. Denken, Suizidversuch, vermehrt. Husten, Nasenbluten; Haarausf., Pruritus, Urtikaria, Diplopie, veränd. Milktionsfreq., Hämaturie; Harndürg. **Selten:** Leukopenie, Thrombozytopenie, Arrhythm., Palpit., verschwamm. Sehen, Akkommod.störg., Mundtrockenh., anorm. Leberfunkt.grüf., Hepatitis, Arthralg., Konvulsionen, Agitierth., Psychose, Wachstumsverzög./Gewerüsst., NW m. and. Methylphenidat-Formulier. (zusätzl. zu og. Reakt.); Häufig: Fieber. **Selten:** Ang. pect., mäßige Wachstumsverzög., währ. d. Langzeitanw. u. Kdm. **Sehr selten:** Hyperaktivität, Krampfanfälle, Muskeltkr., choreoath. Beweg., Exazerb. von Tics, Tourette-Syndr., malign. neurolept. Syndr. (MNS - Berichte spärli. dok.), exog. Psych. (teilw. m. visuellen u. taktilen Halluz), vorüberz. depress. Gemütslage, zerebr. Arteritis u/od. Gefäßverschli., reepat. Eryth. multif., Anämie, Verschlimmerung v. Verrhalt.- u. Denistörg. b. psychot. Pat. mögl.; Herabsetzung Krampfschwelle b. Pat. m. Krampfanf. i. d. Anamn. u. b. Pat. m. anorm. EEG ohne Krampfanf., sehr selten auch bei Pat. ohne Krampfanf.). **Inform.**: 02/04, Verschreibungspflichtig. JANSSEN-CILAG GmbH, 41457 Neuss.

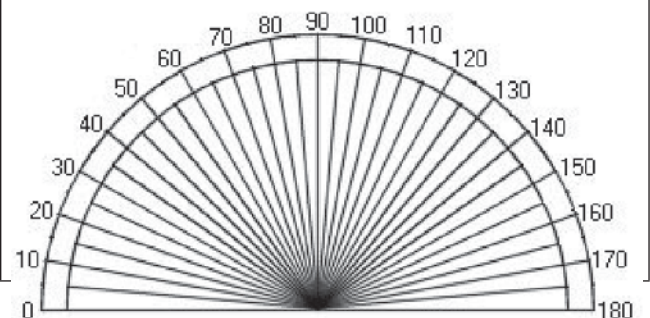
## Literatur

- Ashworth B. (1964) Preliminary trial of carisoprodal in multiple sclerosis. Practitioner 192: 540-42
- Bohannon RW, Smitz MB (1987) Inter rater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys Ther 67: 206-7
- Bottos M, Benedetti MG, Salucci P, Gasparroni V, Giannini S. (2003) Botulinum toxin with and without casting in ambulant children with spastic diplegia: a clinical and functional assessment. Dev Med Child Neurol 45: 758-62
- Boyd R, Barwood SA, Ballieu C, Graham HK (1998) Validity of a clinical measure of spasticity in children with cerebral palsy in a randomised clinical trial. (Abstract) Dev Med Child Neurol 40: 7
- Boyd RN, Graham HK (1999) Objective measurement of clinical findings in the use of botulinum toxin type A for the management of children with cerebral palsy. Eur J Neurol 6 (Suppl 4): 23-35
- Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, McNeill S, Taylor TC, Graham HK (1998) Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomised prospective trial. J Pediatr Orthop 18: 304-311
- Donnelly C, Carswell A (2002) Individualized outcome measures: a review of the literature. Can J Occup Ther 69: 84-94
- Gordon JE, Powell C, Rockwood K (1999) Goal attainment scaling as a measure of clinically important change in nursing-home patients. Age Ageing 28: 275-81
- Graham HK, Aoki KR, Autti-Rämö I, Boyd RN et al. (2000) Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. Gait Posture 11: 67-79
- Haley SM, Coster WJ, Ludlow LH, Haltiwanger JT, Andrellos PJ (1992) The Pediatric Evaluation of Disability Inventory: Development, Standardization and Administration Manual. Boston: New England Medical Center Publications
- Hillman SJ, Hazlewood ME, Loudon IR, Robb JE (1998) Can transverse plane rotations be estimated from video gait analysis? Gait Posture 8: 87-90
- Kiresuk T, Sherman R (1968) Goal attainment scaling: a general method of evaluating comprehensive community mental health programs. Community Ment Health J 4: 443-53
- Koman LA, Mooney JF, Smith B et al. (1993) Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. J Pediatr Orthop 13: 489-95
- Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T (1994) Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomised, double-blind trial. J Pediatr Orthop 14: 299-303
- Krämer KL (1998) Paper, Poster und Projekte – Computerunterstütztes wissenschaftliches Arbeiten und Publizieren. Nürnberg, Novartis Pharma GmbH
- Maathuis KGB, van der Schans CP, van Iperen A, Rietman HS, Geertzen JHB (2005) Gait in chil-

Parameter	rechts	links
<b>Knieposition in mittlerer Standphase: Kauerposition</b>		
ausgeprägt > 15°	0	0
mäßig > 10-15°	1	1
gering < 10°	2	2
neutral	3	3
<b>Initialer Bodenkontakt</b>		
Zehen	0	0
Vorfuß	1	1
plantigrader Fußauftritt	2	2
Ferse	3	3
<b>Fußkontakt in mittlerer Standphase</b>		
Zehen/Zehen (Spitzfuß)	-1	-1
Fuß plantigrad/vorzeitiges Abheben der Ferse	0	0
Fuß plantigrad/zeitgerechtes Abheben der Ferse	1	1
gelegentlich Fersenkontakt/Fuß plantigrad	2	2
Ferse/Zehen (normales Abrollen)	3	3
<b>Zeitpunkt des Abhebens der Ferse</b>		
kein Fersenkontakt (fixierter Spitzfuß)	0	0
vor Ablauf von 25 % der Standphase (sehr früh)	1	1
zwischen 25 und 50 % der Standphase (früh)	2	2
in terminaler Standphase	3	3
kein Abheben der Ferse (Fuß plantigrad – Kauergang)	0	0
<b>Rückfuß in mittlerer Standphase</b>		
varus	0	0
valgus	1	1
neutral	2	2
<b>Standbasis</b>		
überkreuzend (Scherengang)	0	0
eng (geringe Kniefreiheit)	1	1
weit	2	2
normal (Schulterbreite)	3	3
<b>Hilfsmittel</b>		
Rollator (Front-, Posterior-) mit Hilfestellung	0	0
Rollator ohne Hilfestellung	1	1
Gehstützen	2	2
keine (mindestens 10 m frei)	3	3
<b>Veränderung</b>		
schlechter	-1	-1
unverändert	1	1
besser	2	2
<b>Gesamtscore</b>	<b>maximal 22 Punkte</b>	

Tab. 6: Observational gait scale

STANDPHASE						SCHWUNGPHASE					
			Normal						Normal		
	2	1	0	1	2		2	1	0	1	2
<b>FUSS</b>						<b>FUSS</b>					
1. Initialer Bodenkontakt			Ferse	plantigrad	Vorfuß	6. Bodenfreiheit		übermäßig (Storch im Salat)	vollständig	unzureichend	keine
2. Fersenhub	Kein Vorfußkontakt	verspätet	normal	vorzeitig	kein Fersenkontakt	7. Maximale Dorsalextension im OSG	> 30°	16–30°	dorsal 15° plantar 5°	plantar 6–20°	plantar > 20°
3. Maximale OSG-Dorsalextension	ausgeprägt > 40°	mäßig 26–40°	normal 5–25°	mäßig 4 bis -10°	ausgeprägt < -10°						
4. Rückfuß	ausgeprägt valgus	mäßig valgus	neutral – leichtes valgus	gering varus	ausgeprägt varus						
5. Fußöffnungswinkel	A-Rotation > 40°	A-Rotation 21–40°	A-Rotation 0–20°	I-Rotation 1–25°	I-Rotation > 25°						
<b>KNIE</b>						<b>KNIE</b>					
8. Knieöffnungswinkel in mittlerer Standphase	A-Rotation, Patella partiell sichtbar	A-Rotation, Patella komplett sichtbar	Neutral Patella mittelständig	I-Rotation Patella komplett sichtbar	I-Rotation Patella partiell sichtbar	10. Position in terminaler Schwungphase	Flexion > 30°	Flexion 16–30°	Flexion 5–15°	Flexion 4° – Extension 10°	Extension > 10°
9. Max. Extension	Flexion > 25°	Flexion 16–25°	Flexion 0–15°	Extension 1–10°	Extension > 10°	11. Maximale Knieflexion in Schwungphase	> 85°	71–85°	50–70°	35–49°	< 35°
<b>HÜFTE</b>						<b>HÜFTE</b>					
12. Maximale Hüftextension	Flexion > 15°	Flexion 1–15°	Extension 0–20°	Extension 21–35°	Extension > 35°	13. Maximale Hüftflexion	> 60°	46–60°	25–45°	10–24°	< 10°
<b>BECKEN</b>											
14. Schrägstellung in mittlerer Standphase	ausgeprägt tief > 10°	mäßig tief 1–10°	0–5°	mäßig hoch 6–15°	ausgeprägt hoch > 15°						
15. Rotation in mittlerer Standphase	Retraktion > 15°	Retraktion 6–15°	Retraktion 5° Protraktion 10°	Protraktion 11–20°	Protraktion > 20°						
<b>RUMPF</b>											
16. Maximale Neigung sagittal	ausgeprägt vorwärts	mäßig vorwärts	aufrecht	mäßig rückwärts							



Tab. 7: Edinburgh Visual Gait Score

- dren with cerebral palsy – observer reliability of physician rating scale and Edinburgh visual gait analysis interval testing scale. *J Pediatr Orthop* 25: 268-272
17. Mall V, Heinen F, Kirschner J, Linder M, Stein S, Michaelis U, Bernius P, Lane M, Korinthenberg R. (2000) Evaluation of botulinum toxin A therapy in children with adductor spasm by gross motor function measure. *J Child Neurol* 15: 214-7
18. Mackey AH, Lobb GL, Walt SE, Stott NS (2003) Reliability and validity of the Observational Gait Scale in children with spastic diplegia. *Dev Med Child Neurol* 45: 4-11
19. Msall ME, Braun S, Granger C, DiGaudio K, Duffy L (1992) The Functional Independence Measure for Children (Wee FIM), Developmental Edition (Version 1.5.). Buffalo, NY: Uniform Data Set for Medical Rehabilitation
20. Read HS, Hazlewood ME, Hillman SJ, Prescott RJ, Robb JE (2003) Edinburgh visual gait score for use in cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 23: 296-301
21. Russell DJ, Rosenbaum PL, Cadman DT, Gowland C, Hardy S, Jarvis S (1989) The gross motor function measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev Med Child Neurol* 31: 341-52
22. Steenbeek D, Meester-Delver A, Becher JG, Lankhorst GJ (2005) The effect of botulinum toxin type A treatment of the lower extremity on the level of functional abilities in children with cerebral palsy: evaluation with goal attainment scaling. *Clin Rehab* 19: 274-82
23. Tardieu G, Shentoub S, Delarue R (1954) A la recherche d'une technique de mesure de la spasticité. *Rev Neurol* 91: 143-44
24. Vattanasilp W, Ada L (1999) Relation between clinical and laboratory measures of spasticity. *Aus J Physiother* 45: 135-39
25. Zaza C, Stolee P, Prkachin K (1999) The application of goal attainment scaling in chronic pain settings. *J Pain Symptom Manage* 17: 55-64

Priv.-Doz. Dr. med. Bettina Westhoff  
Orthopädische Klinik  
Heinrich-Heine-Universität  
Moorenstr. 5  
D-40225 Düsseldorf  
westhoff@med.uni-duesseldorf.de

## Hinweise für die Autoren

### I. Allgemeines

Die Zeitschrift „Neuropädiatrie in Klinik und Praxis“ veröffentlicht sowohl von dem Herausgeber angeforderte als auch unaufgefordert eingereichte Manuskripte über alle Themen der Neurologie des Kindes- und Jugendalters und ihrer Grenzgebiete. Die Publikationssprache ist deutsch. Die Manuskripte dürfen andernorts nicht publiziert oder zur Drucklegung angeboten sein.

Die Zeitschrift und alle in ihr erhaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Bearbeitung in elektronischen Systemen.

Den Autoren stehen 25 Sonderdrucke ihrer Arbeiten kostenfrei zur Verfügung.

### II. Redaktionsanschrift

Alle Manuskripte (u.a. in Form einer Diskette im System Microsoft Word), einschl. Tabellen, Fotos und andere Bildvorlagen sind in dreifacher Ausfertigung zu richten an

Herrn Prof. Dr. Fuat Aksu  
Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln  
Zentrum für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie (Z.N.E.S.)  
Postfach 1351, D- 45704 Datteln  
Email: neuropaediatrie@schmidt-roemhild.com

### III. Gestaltung der Manuskripte

Manuskripte werden nur akzeptiert, wenn sie der folgenden Gliederung entsprechen:

**Titelblatt:** Titel des Manuskriptes, Namen der Autoren (mit Initialen der Vornamen), Klinik/Institutsangaben und ggf. Danksagungen.

**Zusammenfassung:** In deutscher und englischer Sprache mit Schlüsselwörtern und Key words. Titel des Manuskriptes in englischer Sprache.

**Text bei Originalarbeiten und Kasuistiken:** Einleitung, Patienten/Methodik, Ergebnisse, Diskussion, Literatur, Adressen der Autoren, Email, Telefon- und Fax-Verbindung des federführenden Autors, Tabellen und Legenden zu den Abbildungen.

**Abbildungen und Tabellen:** Die Abbildungen sind arabisch zu nummerieren und vom Text getrennt zu halten. Die Legenden sind auf gesonderten Blättern aufzuführen. Alle Abbildungsvorlagen sind auf der Rückseite mit dem Namen des Erst-Autors sowie „oben“ und „unten“ zu bezeichnen. Der Autor ist verantwortlich, dass die Reproduktion von Abbildungen, auf denen ein Patient erkennbar ist, vom Dargestellten bzw. dessen gesetzlichem Vertreter genehmigt worden ist. Auch die Tabellen sind arabisch zu nummerieren. Jede Tabelle muss eine kurze erklärende Unterschrift enthalten.

### IV. Texterstellung

Der gesamte Text, einschl. Literaturverzeichnis, Tabellen und Abbildungslegenden, ist auf DIN-A4-Papier, einseitig geschrieben, 1- oder 2-zeilig mit maximal 30 Zeilen je Seite, einzureichen. Der linke Rand soll 3 cm betragen. Die im Text zitierten Arbeiten sind nach dem jeweils ersten Autorennamen alphabetisch anzuordnen und arabisch durchzunummerieren. Im Text sind nur die Zitatnummern in Klammern zu verwenden.

### Beispiele für das Zitieren:

#### Zeitschriften:

Sassen R, Kuczaty S, Lendt M et al. (2001) Epilepsiechirurgie im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 149: 1180-1189

#### Bücher:

Gross-Selbeck G, Boenigk HE (2000) Diagnostische und therapeutische Prinzipien bei Epilepsien im Kindesalter. Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Urban & Fischer, München, Jena

#### Buchbeiträge:

Elger CE, Kurthen M (1999) Predicting surgical outcome in epilepsy: how good are we? In: Schmidt D, Schachter SC (eds) *Epilepsy problems solving in clinical practice*. Martin Dunitz, London, pp 399-410

### V. Manuskripte auf Diskette und/oder CD

Verwenden Sie möglichst weit verbreitete Textverarbeitungsprogramme (z.B. Microsoft Word). Speichern Sie Tabellen, Abbildungen und Grafiken als separate Dateien und binden Sie diese nicht in den Text ein. Folgende Dateiformate können dabei verwendet werden: \*.ppt, \*.xls, \*.eps, \*.tif, \*.jpg, \*.wmf, \*.cdr und \*.ai.

Pixelorientierte Abbildungen sind mit folgenden Auflösungen zu speichern: Graustufenbilder: 150 dpi, Farbbilder: 300 dpi, Strich: 1000 dpi.

# 34. Internationaler und interdisziplinärer Herbst-Seminar-Kongress für Sozialpädiatrie, 23. – 27. August 2006 in Brixen (Südtirol)

Wissenschaftliche Leitung: Dr. med. Helmut Hollmann, Bonn

Der Kongress findet im Fallmerayer Realgymnasium statt. Angeboten werden Hauptseminare u. vertiefende Spezialseminare verschiedener Fachbereiche der Sozialpädiatrie. Für den Kongress werden Punkte für das Fortbildungszertifikat der Bayerischen Landesärztekammer beantragt.

## Themen und Referenten der Hauptvorträge:

- ▶ „Das Kind als Akteur seiner Entwicklung“ (Prof. Dr. H.-G. Schlack, Bonn)
- ▶ „Testdiagnostik für die kinderärztliche Praxis – eine Bestandsaufnahme“ (Dr. H. Hollmann, Bonn)
- ▶ „Epilepsie – ein Thema auch für Nicht-Mediziner“ (Prof. Dr. F. Aksu, Datteln)
- ▶ „Umschriebene Entwicklungsstörungen“ (Dr. H. Kühne, Altötting)
- ▶ „ADHS – Humangenetik und klinische Pädiatrie im Dialog“ (Prof. Dr. T. Grimm, Prof. Dr. H. M. Straßburg, Würzburg)
- ▶ „Hilfsmittelversorgung für Kinder mit cerebralen Bewegungsstörungen“ (A. Tünnerhoff, Bonn)
- ▶ „Diagnostische Hinweise auf ein Psychotrauma bei Kindern“ (Dr. N. Unfried, Chemnitz)
- ▶ „Lese-Rechtschreibschwierigkeiten – Legasthenie“ (Dr. G. Mannhaupt, Erfurt)
- ▶ „Rechenschwäche – der Kampf mit den Zahlen. Hilfen bei Dyskalkulie“, (S. Wejda, Waldbüttelbrunn)
- ▶ „Diagnostik bei auditiven Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen“ (Prof. Dr. A. Keilmann, Mainz)
- ▶ „Regulationsstörungen der frühen Kindheit, Schreibabys“, (Dr. M. Ziegler, München)
- ▶ „Sprachentwicklung unter neurolinguistischen Gesichtspunkten“ (Prof. Dr. A. Fox, Idstein)
- ▶ „Bildgebende Verfahren in der Darstellung des Gehirns – auch für Nicht-Mediziner“ (Prof. Dr. K. Schneider, München)

## Themen und Referenten der Spezialseminare:

- ▶ „Epilepsie – Fallbeispiele für die kinderärztliche Praxis“ (Prof. Dr. F. Aksu, Datteln)
- ▶ „Hilfsmittelversorgung für Kinder mit cerebralen Bewegungsstörungen“ (A. Tünnerhoff, Bonn)
- ▶ „Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik (MFED)“ (Dr. H. Kühne, Altötting)
- ▶ „Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC)“ (Dr. H. Hollmann, Bonn)
- ▶ „Bielefelder Screening (BISC) – vorschulische Vorhersage v. Lese-Rechtschreibproblemen“ (Dr. G. Mannhaupt, Erfurt)
- ▶ „Dyskalkulie-therapie – von der Fallanalyse zur konkreten Fördersituation“ (S. Wejda, Waldbüttelbrunn)
- ▶ „Diagnostische Hinweise auf ein Psychotrauma bei Kindern“ (Dr. N. Unfried, Chemnitz)
- ▶ „Praktische Förderung bei Sprachentwicklungsstörungen“ (Prof. Dr. A. Fox, Idstein)
- ▶ „Exzessives Schreien im frühen Säuglingsalter, Fütterstörungen im Kleinkindalter“ (Dr. M. Ziegler, München)
- ▶ „Motopädische Behandlung v. Grundschulkindern mit sozialen/emotionalen Entw.auffälligkeiten (C. Schmülling, Kerpen)“
- ▶ „Moderne Möglichkeiten der Physiotherapie: Überwindung von Konzeptgrenzen (S. Freivogel, Gailingen)“
- ▶ „Hördiagnostik in der kinderärztlichen/therapeutischen Praxis“ (Prof. Dr. A. Keilmann, Mainz)
- ▶ „Legasthenie – Ursachen und Folgen“ (Prof. Dr. T. Grimm, Würzburg)

### Das Programm ist ab Mai 2006 erhältlich bei:

Deutsche Akademie für Entwicklungs-Rehabilitation e.V., Heiglhofstr. 63, 81377 München; Tel.: 089/724968-0; [www.daer.de](http://www.daer.de)

## Curriculum „Sozialpädiatrie in der kinder- und jugendärztlichen Praxis“:

Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin hat im Jahr 2004 ein Fortbildungscurriculum „Sozialpädiatrie in der kinder- und jugendärztlichen Praxis“ entwickelt, bei dem in drei Kursen à 5 Doppelstunden Grundlagen entsprechend dem Themenkatalog für die Sozialpädiatrie vermittelt werden sollen.

Der zweite Teil: „Probleme und Interventionen vorwiegend im Kleinkind- und Vorschulalter“, der anlässlich des Herbst-Seminar-Kongresses 2006 von Herrn Prof. Dr. H. M. Straßburg und Herrn Dr. H. Hollmann gehalten wird, beinhaltet folgende Themen: Präventive Beratung, Verhaltensauffälligkeiten in den ersten Lebensjahren, Entwicklungsziele bis zur Einschulung, Therapien bei funktionellen Entwicklungsstörungen, Vernachlässigung, Misshandlung, Missbrauch.

Dieses Seminar wird gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie e.V. (DGSPJ) veranstaltet. Die Inhalte sind Bestandteil des von der DGSPJ entwickelten 30-stündigen Curriculums. Die beiden weiteren Kurse beinhalten (1) „Grundlagen und Entwicklungswissen“ sowie (3) „Probleme und Interventionen vorwiegend im Schulalter“.

Dieses Spezialseminar wird angeboten für Kinder- und Jugendärzte sowie Ärzte in der Ausbildung zum Kinder- und Jugendarzt.

## Sonographie-Seminare (20.-24. August 2006):

Leitung: Prof. Dr. med. K. Schneider; Päd. Radiologie, Univ.-Kinderklinik der LMU im Dr. v. Haunerschen Kinderspital, München

Allgemeine Sonographie im Kindesalter (Grundkurs, Aufbaukurs, Abschlusskurs, Refresherkurs); Praxis im Krankenhaus Brixen



## Akademie der Fortbildung der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Organisationsverantwortung: Prof. Dr. Hans-Jürgen Christen / Kinderkrankenhaus auf der Bult (Sprecher), Prof. Dr. Florian Heinen / von Haunersches Kinderspital München, Prof. Dr. Eugen Boltshauser / Kinderspital Zürich

### 2. Akademie der Fortbildung anlässlich der 31. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie in Erlangen, 23. bis 24.04.2005

Einso wie die 1. Akademie der Fortbildung in Bern im Jahre 2004 hat auch die 2. Fortbildungsakademie eine sehr positive Resonanz erfahren (385 Teilnehmer). Die Teilnehmerzahl in den einzelnen Fortbildungsmodulen variierte zwischen 60 und 100 Personen. Die Evaluation ergab für alle Fortbildungsmodulare ein gutes bis sehr gutes Ergebnis. Nach vorläufiger Kostenaufstellung wurde ein Überschussbetrag erzielt, so dass die zukünftigen Teilnahmekosten gesenkt werden können. So sollen gemäß Beschluss der letzten Mitgliederversammlung Junior-Mitglieder der Gesellschaft nur

die halbe Teilnahmegebühr zahlen. Gemäß Vorstandsbeschluss vom 21. April 2005 werden die Einnahmen der Akademie der Fortbildung separat vom Kongressbudget aufgeführt. Vom Erlös stehen dem Tagungspräsidenten 25 Prozent zur Verfügung, 75 Prozent verbleiben bei der Akademie der Fortbildung, für die ein neues Unterkonto in Verantwortung des Schatzmeisters der Gesellschaft für Neuropädiatrie eingerichtet wurde. Für die Referenten besteht die Option, ihre Vorträge auf der Homepage der Gesellschaft für Neuropädiatrie zu veröffentlichen.

### 3. Akademie der Fortbildung anlässlich der 32. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie in Mannheim am 23.09.2006:

Im Rahmen dieser Akademie der Fortbildung sind folgende Themen vorgesehen:

- Basismodul 1: Klinische Untersuchung (verantwortlich: PD Dr. Maja Steinlin/Bern)
- Basismodul 2: Vom Symptom zur Diagnose (Prof. Dr. Eugen Boltshauser/Zürich, Prof. Dr. Hans-Jürgen Christen/Hannover)
- Basismodul 3: Neuropädiatrische Notfälle (PD Dr. Matthias Kieslich/Frankfurt a. M.)

Die Akademie der Fortbildung wird sich über den gesamten Tag erstrecken, Parallelsitzungen bei diesen Basismodulen wurden bewusst vermieden. Parallel zum Basismodul 1 findet das Update-Modul zum Thema „Interventionelle Neuropädiatrie“ (Prof. Dr. F. Heinen/ München) statt. Für die Basismodule steht ein Hörsaal mit 190 Sitzplätzen zur Verfügung. Prof. Dr. Hans-Jürgen Christen, Hannover

#### Beilagenhinweis

Dieser Ausgabe liegt eine Beilage der Firma SHS Gesellschaft f. klinische Ernährung mbH, Heilbronn bei.

Wir bitten unsere Leser um freundliche Nutzung und Beachtung!

## Einladung zur 32. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Sehr geehrte, liebe Kolleginnen und Kollegen, sehr geehrte Gäste,

zu der 32. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Fortbildungsakademie vom 20.- 23. September 2006 möchte ich Sie herzlich nach Mannheim einladen. Die Jahrestagung findet erstmals im Rahmen der „Neurowoche“, einem gemeinsamen Kongress der Arbeitsgemeinschaft Klinische Neurowissenschaften statt. Zunächst werden mehrere Gesellschaften ihre Jahrestagungen durchführen, dann werden sie gemeinsam die „Neurowoche“ gestalten. Die Hauptthemen der Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie orientieren sich auch an dem Anliegen der Arbeitsgemeinschaft der Klinischen Neurowissenschaften, die klinische Fortbildung zu fördern und neue Erkenntnisse der Neurowissenschaften in das Bewusstsein der Öffentlichkeit zu rücken.

Die frühe kindliche Entwicklung aus neurologischer und psychologischer Sicht sowie die Möglichkeiten zur Behandlung von Kindern, deren Entwicklung aus unterschiedlichen Gründen gestört ist oder die neurologische Erkrankungen aufweisen, ist ein wichtiges Anliegen dieses Kongresses. Insbesondere die neuen Erkenntnisse zur frühen kognitiven Entwicklung wurden bisher weder bei der Diagnostik noch bei der Förderung ausreichend beachtet. Hervorragende Referentinnen, die auch aus anderen Fakultäten kommen, haben sich zur Mitarbeit bereit erklärt. Der Peter Emil Becker Preis wird an einen Forscher vergeben, der wichtige Impulse bei sich der Erforschung der motorischen Entwicklung und motorischen Kontrolle gegeben hat.

Die Neuropsychologie hat in den letzten Jahren eine zunehmende Bedeutung bei der Behandlung von Kindern mit Epilepsie, erlangt. Die differenzierte

Diagnostik zur Erkennung von speziellen Leistungseinschränkungen, auch im Zusammenhang mit neurochirurgischen Eingriffen, sowie von kognitiven Problemen einschließlich Aufmerksamkeitsstörungen sind wichtige Aufgabenbereiche der Neuropädiatrie geworden. Auch die neuropsychologischen Folgen von leichteren Hirnschädigungen erfordern unsere Aufmerksamkeit wesentlich mehr, als wir dies bisher angenommen haben. Inwieweit sie sich neurophysiologisch von den Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen sonst gesunder Kinder unterscheiden, ist eine wichtige Frage auch im Hinblick auf die Behandlung, die diskutiert werden soll.

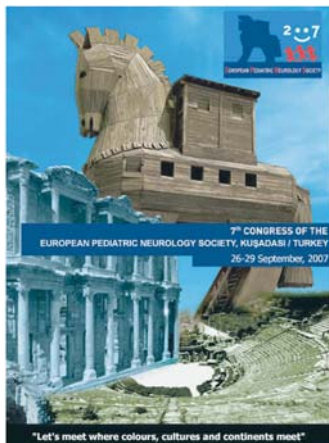
Die Tagung wird eingeleitet durch einen Workshop, bei dem neuere Ergebnisse von wissenschaftlichen Studien der Neuropädiatrie vorgestellt werden und sie wird abgeschlossen mit dem Thema „Neuromuskuläre Erkrankungen“, einem der interessantesten neuropädiatrischen Arbeitsfelder. Die molekulargenetischen Forschung führt zu einer rasanten Veränderung unseres Wissens, das sich nicht nur auf die Klassifikation der Krankheitsbilder auswirkt sondern zumindest in einzelnen Fällen zu therapeutischen Konsequenzen führt. Die DESITIN-Jungforscherpreise unserer Gesellschaft der letzten Jahre sind dafür ein Beleg.

Die Fortbildungsakademie am Samstag wird neben den Basismodulen diesmal ein Modul: „Interventionelle Neuropädiatrie“ anbieten.

Mannheim und seine Umgebung bieten abwechslungsreiche Intermezzos, die angesichts der ungewöhnlich vielen Kongressstage genutzt werden können. Auch den Freunden abendlicher Geselligkeit wird am Donnerstag und am Freitag Abwechslung geboten.

Prof. Dr. Dieter Karch, Maulbronn

## 7. Kongress der European Paediatric Neurology Society (EPNS) in Kuşadası-İzmir, Türkei „Let's meet where colours, cultures and continents meet“



Unter Präsidentschaft von Frau Prof. Dr. Sabiha Aysun findet der 7. Kongress der European Paediatric Neurology Society (EPNS) in der Zeit vom 19. bis 22. September 2007 in der Türkei statt. Die Tagung wird von unseren Kolleginnen und Kollegen aus Ankara und İzmir in Kuşadası-İzmir bei Ephesus ausgerichtet. Das Organisationskomitee besteht aus

*Congress President* Professor Sabiha AYSUN, MD President of the Turkish Child Neurology Association Department of Child

Neurology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, *Scientific Secretariat* Prof. Dr. Banu ANLAR Hacettepe University Department of Pediatric Neurology

*Local Organizing Committee* Prof. Dr. Banu ANLAR, Hacettepe University Department of Pediatric Neurology, Ankara Prof. Dr. Haluk TOPALOĞLU, Hacettepe University Department of Pediatric Neurology, Ankara Prof. Dr. Meral TOPÇU, Hacettepe University Department of Pediatric Neurology, Ankara Prof. Dr. Semra KURUL, Dokuz Eylül University Department of Pediatric Neurology, İzmir Prof. Dr. Hasan TEKGÜL, Ege University, Department of Pediatric Neurology, İzmir

Congress Secretariat  
Flap Tour Ankara  
Fax: ++90 312 440 77 99  
eMail: epns2007@flaptour.com.tr

Prof. Dr. Banu Anlar,  
Ankara  
Prof. Dr. Fuat Aksu, Datteln

### Personalia

Im Rahmen der Jahrestagung der Dutch Society of Child Neurology am 25. November 2005 in Amsterdam wurde die Cornelia de Lange-Medaille an **Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Folker Hanefeld**, Georg-August-Universität Göttingen in Würdigung seiner herausragenden Lebensleistung auf dem Gebiet der pädiatrischen Neurologie und für sein wissenschaftliches Engagement verliehen. Bisherige Träger dieser sehr hohen Auszeichnung waren: Jean Aicardi, Neil Gordon, Bengt Hagberg, Victor Dubowitz und Patrick Aubourg. Professor Hanefeld wurde in den letzten Jahren mit dem Peter-Emil-Becker-Preis der Gesellschaft für

Neuropädiatrie (2001), dem Kaete-Hammersen-Preis der Deutschen Multiplen Sklerose Gesellschaft (2001) und dem Duchenne-Erb-Preis der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (2003) ausgezeichnet. Seit 2000 ist er auch Träger der Medaille der Schwedischen Gesellschaft für Medizin.

**Prof. Dr. Burkhard Schneeweiß**, Berlin und **Prof. Dr. Burghard Stück**, Berlin wurde der Helmut-Stickl-Preis 2005 von der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin verliehen. Sie erhielten die Auszeichnung für ihre besondere Verdienste zur Förderung des Impfgedankens. [www.dakj.de](http://www.dakj.de)

### Verschiedenes

## Abbildung von zerebralen Krampfanfällen und Epilepsien des Kindes- und Jugendalters im G-DRG-System 2006

Neuerungen und Anpassungsschritte der German Diagnosis Related Groups (G-DRGs) gewinnen in der Version 2006 weiter an Geschwindigkeit und Größe. Die stationäre Behandlung von Frühgeborenen bis hin zum Jugendlichen rückt vermehrt in den Mittelpunkt des Interesses. Durch den forcierten Verweildauerrückgang in der Erwachsenenmedizin schwindet die ausgeprägte Verweildauerdifferenz zwischen Kindern und Erwachsenen. Die tagesbezogenen höheren Kosten in der Pädiatrie werden nicht mehr durch die kürzere stationäre Verweildauer bei Kindern und Jugendlichen maskiert. Das Resultat sind zahlreiche neue Alterssplits im G-DRG-System 2006.

Dieser Mechanismus kommt auch bei der Abbildung von zerebralen Krampfanfällen bzw. Epilepsien im Kindes und Jugendalter teilweise zum Tragen. Dies ist insbesondere deshalb begrüßenswert, weil diese im Jahr 2005 zusammen mit Anfallsleiden im Erwachsenenalter eingruppiert wurden. Gerade bei den Anfallsleiden (Basis DRG B76) aber unterscheiden sich die unterschiedlichen Formen vom Manifestationszeitpunkt. Einige in der Regel schwere Epilepsieformen

treten nur im Säuglings- oder Kleinkindalter auf. Häufig handelt es sich um mehrfach behinderte Kinder, oft mit einer schweren Grunderkrankung (z.B. Stoffwechselstörungen). Viele idiopathische Epilepsien treten erstmalig im Kindes- und Jugendlichenalter auf. Bei Epilepsien im Erwachsenenalter finden sich neben den idiopathischen Formen auch viele symptomatische Epilepsien. Diagnostik, Therapie und Komorbidität unterscheiden sich damit erheblich.

Die DRG-Systematik betreffend Kinder und Jugendliche mit zerebralen Anfällen bleibt im Jahr 2006 auf den ersten Blick unverändert. Entscheidender Unterschied ist die Einführung eines Alterssplits in die vorjährige DRG B76B, bei der nun nach dem Patientenalter bei ansonsten unveränderten Eingruppierungskriterien differenziert wird. Unter 18 Jahren weist das Grouping 2006 bei fehlender komplexer Diagnostik oder Therapie und bei einem PCCL von 4 die Fallgruppe B76B aus. Bei einem Alter von  $\geq 18$  Jahren resultiert DRG B76C.

Der höchste Schweregrad der Basis DRG B76 wird 2006 unverändert an die Prozedurcodes für (nicht-) invasive

### Anfälle: DRG-Zuordnung 2006

DRG	Bezeichnung/Schweregradkriterium	CW
B76A	mit komplexer Diagnostik und Therapie	nicht kalkuliert!
B76B	ohne komplexe Diagnostik und Therapie, PCCL 4 + < 18 J	1,756
B76C	ohne komplexe Diagnostik und Therapie, PCCL 4 + > 17 J	1,319
B76D	ohne komplexe Diagnostik und Therapie, PCCL 3	0,927
B76E	ein Belegungstag oder ohne komplexe Diagnostik und Therapie, ohne äußerst schwere oder schwere CC	0,649

#### Anmerkungen:

Komplexe Diagnostik: (nicht-) invasive präop. Video-EEG-Intensivdiagnostik (1-210, 1-211)  
1-213 Syndromdiagnose bei komplizierten Epilepsien  
Komplexe Therapie: 8-972 Komplexbeh. bei schwer behandelbaren Epilepsien

## Fallbeispiel: Anfälle

Ein 9-jähriges Mädchen hat aufgrund eines frühkindlichen Hirschschadens bei peripartaler Asphyxie eine spastische infantile Zerebralparese mit schwerer kombinierter psychomotorischer Entwicklungsretardierung. Wegen zunehmend häufiger Krampfanfälle im Rahmen der bekannten komplex-fokalen Epilepsie erfolgt die Einweisung zur medikamentösen Neueinstellung. Eine zu Hause begonnene Inhalationsbehandlung bei obstruktiver Bronchitis wird fortgeführt, das Mädchen aufgrund ihrer nicht altersentsprechenden Inkontinenz mehrfach täglich gewickelt und darüber hinaus gelagert. Bei Gelenkkontrakturen kommt täglich eine Physiotherapeutin. Zweimal wird ein Wach-EEG abgeleitet.

HD:	G40.2	Epilepsie mit komplex partiellen Anfällen
ND:	G80.0	Spastische Zerebralparese
	F83	Kombinierte umschriebene Entwicklungsstrg.
	R15	Stuhlinkontinenz n.n.b.
	R32	Harninkontinenz n.n.b.
	M24.50	Gelenkkontrakturen
	Z50.11	Sonstige Physiotherapie
	J20.9	Akute Bronchitis
P:	1-207.0 (2x)	(Routine-) EEG
	8-390.1	Lagerung, therapeutisch funktionell

präoperative Video-EEG-Intensivdiagnostik (OPS-Code 1-210, 1-211), Syndromdiagnose bei komplizierten Epilepsien (OPS 1-213) und Komplexbehandlung bei schwer behandelbaren Epilepsien (OPS 8-972) gebunden und ist nicht bewertet, muss also krankenhausesindivi-

duell verhandelt werden. Die detaillierten Definitionen der genannten Prozedurenschlüssel gemäß OPS Version 2006 sind dabei zu beachten. Der Veranschaulichung der Eingruppierungsmechanismen 2006 soll ein Beispiel dienen (siehe Abbildung). Bei alleiniger

Verschlüsselung der Hauptdiagnose, würde der vorliegende vollstationäre Aufenthalt in DRG B76E eingruppiert. Unter Berücksichtigung sämtlicher genannter Nebendiagnosen mit Ausnahme von beispielsweise der akuten Bronchitis erfolgt die Zuordnung in Fallgruppe B76D. Das Relativgewicht steigt bei einer Aufenthaltsdauer von zum Beispiel 7 Tagen von 0,649 auf 0,927 an. Unter Einbeziehung auch der Nebendiagnose Bronchitis, deren CC-Wert zum einem Anstieg des Patient Clinical Complexity Levels (PCCL) auf 4 führt, findet die Eingruppierung in DRG B76B statt. Der Schweregrad C wird übersprungen, auch wenn er ebenfalls über einen PCCL-Wert von 4 definiert ist. Jedoch bedingt ein pädiatrischen Alterssplit die Zuordnung von DRG B76B

(Patientenalter < als 18 Jahre). Das resultierende Relativgewicht mündet in einem deutlich höheren Wert von 1,756. Die im Beispielfall genannten Prozeduren sind nicht eingruppierungsrelevant.

Im Jahr 2006 spielt, neben den aus dem Vorjahr bekannten Eingruppierungsmechanismen wie komplexe Diagnostik und Therapie sowie relevanten Nebendiagnosen mit einem CCL-Wert > 0, das Patientenalter eine entscheidende Rolle bei der DRG-Zuordnung von Kindern und Jugendlichen mit einem zerebralen Anfallsleiden.

Dr. Martin Meyer  
Prof. Dr. Fuat Aksu  
Vestische Kinder- und  
Jugendklinik Datteln,  
Universität  
Witten/Herdecke

## Anmerkungen der Bobath-Kursärzte zur Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin zur „Physiotherapie auf neurophysiologischer Grundlage nach Bobath und Vojta bei Kindern mit cerebralen Bewegungsstörungen“

Für den Arbeitskreis S. Senst (Arnstadt), P. Möller (Wolfsburg), G. Naß (Maulbronn) und C. Wurst (Suhl)

Die Ärzte der G.K.B., die als Bobath-Kursärzte wesentlich die Ausbildung von Bobath-Therapeuten gestalten, haben zu der genannten Stellungnahme (veröffentlicht in „Aktuelle Neuropädiatrie 2004“, 417-432, Novartis Pharma Verlag Nürnberg, und nachzulesen unter [www.neuropaediatrie.com](http://www.neuropaediatrie.com) und [www.dgspj.de](http://www.dgspj.de)) folgende Anmerkungen und Ergänzungen:

1. Es wird begrüßt, dass zusammenfassend der Bobath-Therapie auch in Zukunft ein hoher Stellenwert in der Behandlung von Kindern mit zerebralen Bewegungsstörungen (und nicht nur von ICP) eingeräumt wird. Dies schließt selbstverständlich die Anleitung und Beratung von

Betreuungspersonen ebenso wie die Anregung des Kindes zum eigenmotivierten Erwerb von Alltagsfähigkeiten mit ein. Insofern decken sich die von den Autoren aufgeführten Zielsetzungen mit denen der Gemeinsamen Konferenz der deutschen Bobath-Kurse (G.K.B.).

2. Auch wenn die Autoren dem Bobath-Konzept zugestehen, aufgrund neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse modifiziert worden zu sein, so wird dem Leser fälschlicherweise an mehreren Stellen jedoch der Eindruck vermittelt, die Bobath-Therapie sei noch immer eine eher statische und vorwiegend auf Funktionsstörungen ausgerichtete Maßnahme mit entsprechend fragwürdiger Effektivität. Tatsächlich stellt das Bobath-Konzept eine Verbesserung der alltagsrelevanten Fähigkeiten und

der Partizipation eines Kindes einschließlich dem emotionalen Erleben in den Vordergrund, was die therapeutische Arbeit an funktionellen Veränderungen mit einschließt. Dieser erweiterte konzeptionelle Ansatz spiegelt sich u.a. in der neuen ICF – Klassifikation der WHO wider.

3. Wir weisen ferner ausdrücklich darauf hin, dass entgegen den Annahmen der Autoren dem therapeutischen Vorgehen im aktuellen Bobath-Konzept nicht ein hierarchisch-reflektorisch gegliedertes sondern ein epigenetisch-adaptives Entwicklungsmodell mit systemisch-aufgabenorientiertem Ansatz zu Grunde liegt.

4. Die Aussage „von einem bestimmten Alter an ist es nicht mehr möglich, relevante Symptome einer infantilen Zerebralparese nachhaltig zu beeinflussen“ erscheint uns

richtig, wenn damit eine ursächliche Veränderung primärer Symptome einer ICP verstanden wird. Nach therapeutischen Möglichkeiten einer alltagsadäquaten Kompensation mit Vermeidung/Reduzierung von zahlreichen Sekundärproblemen zu suchen erscheint uns aber weiterhin ein wichtiges und in Grenzen auch erreichbares Therapieziel zu sein. Anderenfalls könnte beim weniger fachkundigen Leser der Eindruck einer therapeutischen Nutzlosigkeit ab einem gewissen Alter entstehen.

5. Unter der Rubrik nicht mehr haltbare theoretische Vorstellungen der „Physiotherapie auf neurophysiologischer Grundlage“ wird an einer Stelle angeführt, dass es „nach heutigem Verständnis kaum mehr vorstellbar ist, dass die repetitive Auslösung von Koordinationskomplexen weitergehen-

de Auswirkungen hat als auf die Biomechanik und/oder die Regelkreise des „peripheren“ Muskelskelettsystems“. Diese Annahme würde modernen Vorstellungen von komplexen zentralnervösen Netzwerkstrukturen mit Verknüpfungen und Wechselwirkungen auf allen Ebenen geradezu widersprechen. Auch repetitive ausgelöste Koordinationskomplexe – was immer man darunter verstehen mag – werden u.a. über propriozeptive Informationen Auswirkungen auf höhere ZNS-Strukturen haben. Wenige Sätze später werden dann die nicht ausreichend evaluierten therapeutischen Erfolge eines forcierten Trainings (z.B. auch Laufbandtrainings) herangezogen, um die Hypothese zu stützen, „dass durch repetitives Üben von Bewegungsabläufen und die verstärkte Nutzung im Alltag eine bessere Reorganisation der ZNS-Areale, die für die motorische Steuerung verantwortlich sind, erreicht werden kann.“ Es drängt sich hierbei der Verdacht auf, dass repetitive therapeutische Übungen allein durch Zuweisung veralteter (Koordinationskomplex) bzw. moderner Begriffe („Reorganisation“ oder Neuroplastizität etc.) durch die Autoren auf- bzw. abgewertet werden, obwohl die neurophysiologischen Zusammenhänge und Wirkmechanismen der einzelnen Therapieverfahren bis heute nicht genau verstanden sind. Wir stimmen mit den Autoren jedoch überein, dass eigenmotiviertes und zielgerichtetes Handeln passiven und fremdbestimmten therapeutischen Aktivitäten klar überlegen sein dürfte.

6. Einige der vorgenannten Kritikpunkte an der hier abgedruckten Kurzversion der Stellungnahme müssen ganz ohne Frage einer redaktionellen Kürzung des Textes zugeschrieben werden. Wir möchten den interessierten Leser auf die umfangreichere und durch mehr Hintergrundinformation weniger missverständliche Fassung dieser Stellungnahme hinweisen, die in der Reihe „Aktuel-

le Neuropädiatrie 2004“ im Springerverlag erschienen ist.

7. Leider wird aber auch in dieser Langfassung unter der irrigen Annahme eines veralteten Konzeptes und bei fehlendem Wirkungsnachweis von rein *funktionellen* Verbesserungen unter Krankengymnastik der Sinn von Physiotherapie auf neurophysiologischer Basis generell in Frage gestellt. Wenn andererseits zerebrale Bewegungsstörungen multimodal behandelt werden sollen unter Berücksichtigung pharmakologischer (z.B. Botulinumtoxin A), motivationaler und psychosozialer Faktoren – so wie im modifizierten Bobath-Konzept –, dann wird es aufgrund des multifaktoriellen Bedingungsgefüges ausgesprochen schwer oder gar unmöglich sein, den Nachweis eines umschriebenen Effektes nach evidence-based-medicine Standards zu erbringen. Diese Aufgabe erfordert jedoch vermehrte Anstrengungen der zeichnenden wissenschaftlichen Gesellschaften. Es wäre zu begrüßen, wenn in zukünftigen wissenschaftlichen Studien diese komplexen Bedingungsgefüge im ganzheitlichen Sinne Berücksichtigung finden.

8. Solange die möglichen Ansätze für Therapie, Rehabilitation und Förderung noch nicht voll verstanden sind und andere multimodale Therapiekonzepte ihre Wirksamkeit und Überlegenheit über das Bobath-Konzept nicht belegen konnten, sollte die Stellungnahme nicht zu einem therapeutischen Nihilismus verleiten. Auch in Zeiten knapper Kassen haben kranke und behinderte Kinder das Anrecht auf eine umfassende Therapie.

#### Kontaktadresse:

Dr. med. Sebastian Senst  
Sprecher der Bobath-Kurs-  
ärzte der G.K.B.  
Marienstift Arnstadt  
Chefarzt der Abteilung  
Kinderorthopädie  
Wachsenburgallee 12  
99310 Arnstadt  
eMail: senst@ms-arn.de

eo  
funktion



Der NF-WALKER  
Ein Konzept mit  
Hand & Fuß

## Der NF-Walker®

Ein dynamischer Steh- und Gehtrainer für Kinder mit Bewegungsstörungen.

Mehr Integration im Alltag durch Arm- und Handfreiheit.

Aufrichtung nach dem Prinzip 'Stabile Mobilität – mobile Stabilität'.

Achsgerechter Stand mit vollem Gewicht auf den Füßen ohne sattelähnliche Unterstützung.

Vorbeugung und Begrenzung von Haltungsschäden, Gelenkfehlstellungen und Kontrakturen.

TÜV-geprüftes, medizinisch anerkanntes Gerät. Rezepturfähige Kassenleistung, Hilfsmittelverzeichnis Nr. 10.46.02.3007

#### Kontaktieren Sie uns für Detail-Informationen:

EO-Funktion GmbH | Prinz-Albrecht-Ring 8 | 30657 Hannover  
fon: +49 (0)511 - 234 81 60 | fax: +49 (0)511 - 41 08 98 31  
mail: info@eo-funktion.de

[www.eo-funktion.de](http://www.eo-funktion.de)

## KetoCal ist ab 1.10.2005 verordnungsfähig

Gemäß § 94 Absatz 1 Satz SGB V hat das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung die Änderung der Arzneimittel-Richtlinien in der Fassung vom 31.8.1993, zuletzt geändert am 19.4.2005, mit Bekanntmachung im Bundesanzeiger vom 1.9.05 erlassen:

Nach § 15.1 Kapitel E der geänderten Arzneimittel-Richtlinien (AMR) sind Elementardiäten und Sondennahrungen wie KetoCal in medizinisch notwendigen Fällen verordnungsfähig.

§15.2.3 definiert Elementardiäten (und § 15.2.4 Sondennahrungen) als diätetische Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke, die – unabhängig von der Molekulargröße – oral zuzuführende Gemische aus Aminosäuren (auch hochhydrolysierte Proteine), Kohlenhydraten, Fetten, Mineralstoffen, Spurenelementen und Vitaminen enthalten, und

als *einzig*e Nahrungsquelle geeignet sind.

Die verordneten Produkte müssen der Diätverordnung entsprechen und sich rechtmäßig auf dem deutschen Markt befinden. Dies trifft für KetoCal zu.

Entsprechend § 15.4.3 erfolgt bei vorliegender Indikation die Versorgung in Form von Elementardiäten und Sondennahrungen wie KetoCal im Rahmen einer ketogenen Diät für Patienten mit Epilepsien, wenn trotz optimierter antikonvulsiver Therapie eine ausreichende Anfallskontrolle nicht gelingt.

Damit ist das SHS-Präparat KetoCal ab 1.10.2005 grundsätzlich verordnungsfähig und zu Lasten der Krankenkassen erstattungspflichtig.

SHS Gesellschaft für Klinische Ernährung mbH, Heilbronn; [info@shs-heilbronn.de](mailto:info@shs-heilbronn.de)

perlen (0,4 mm Durchmesser), die mit halbfesten Nahrungsmitteln oder mit Flüssigkeiten eingenommen werden kann. Insbesondere Patienten mit Schluckbeschwerden erleichtert diese Formulierung die Einnahme. In der Regel kann die erforderliche Dosis als Einmalgabe verabreicht werden. Mit der Einmalgabe, der angenehmen Einnahme sowie der guten Verträglichkeit erfüllt Ergenyl® Chronosphere® wichtige Voraussetzungen für eine gute Therapietreue und damit für den Therapieerfolg.

Pharmakologisch ist Ergenyl® Chronosphere® mit der bereits sehr gut etablierten Retardtablette Ergenyl® Chrono vergleichbar. Mit den mehr als 2.000 Mikroperlen pro Gramm Endprodukt führt Ergenyl® Chronosphere® aber zu einer erheblichen Vergrößerung der Oberfläche, die mit den Darmschleimhäuten in Kontakt kommt; dies reduziert die Arzneimittelkonzentration pro Oberflächeneinheit. Die Plasmakonzentrationen von Valproat verbleiben hierbei sowohl bei einmal als auch zweimal täglicher Gabe im Bereich der therapeutischen Wirksamkeit.<sup>1</sup>

Bei der Produktion von Ergenyl® Chronosphere® wird eine neue Technologie eingesetzt, das so genannte Prilling (Sprühkühlung); dabei werden Mikroperlen mit völlig gleicher Form und gleichmäßiger Oberfläche erzeugt. Ergenyl® Chronosphere® ist die erste Anwendung der Prilling-Technologie in der pharmazeutischen Industrie. Das Verfahren wurde von Sanofi-Aventis in der Produktionsstätte Ambarès, Frankreich, entwickelt.

Auch die Verpackung von Ergenyl® Chronosphere® ist innovativ. Die winzigen Mikroperlen sind in Sachets mit fünf Dosierungen – 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg und 1.000 mg Valproat – abgepackt; jede Dosierung ist dabei mit einer anderen Farbe gekennzeichnet, was einer sicheren und eindeutigen Einnahme zu Gute kommt. Sachets sind praktisch anzuwenden und können problemlos in der Tasche oder im Geldbeutel mitgenommen werden.

Die Abfüllung der Sachets ist ideal für Produkte, die Bestandteile mit einem niedrigen Schmelzpunkt enthalten, wie z. B. die Mikrosphären-Hilfsstoffe, da beim Versiegelungsprozess jeder Kontakt mit dem Produkt vermieden wird. Mit einem Aluminiumkomplex-Film werden die Mikrosphären vor Feuchtigkeit geschützt.

Trotz der Vielzahl neuer Antiepileptika, die in den letzten zwei Jahrzehnten verfügbar wurden, ist Ergenyl® nach wie vor ein Eckpfeiler der Behandlung der Epilepsie. Ergenyl® ist ein Breitband-Antiepileptikum und somit bei der Behandlung aller Anfallsformen wirksam. Außerdem gilt Valproat allgemein als Mittel der ersten Wahl bei den meisten Formen der idiopathischen und symptomatischen generalisierten Epilepsien.<sup>2</sup>

### Literatur:

<sup>1</sup> Dulac O et al., Pharmacotherapy 2005; 25(1): 35-41

<sup>2</sup> Leitlinien der Gesellschaft für Neurologie, 2002, [www.dgn.org](http://www.dgn.org)  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, [www.sanofi-aventis.com](http://www.sanofi-aventis.com)

## Ergenyl® Chronosphere® bietet große Vorteile für Epilepsiepatienten

Ab sofort ist in Deutschland eine neue, innovative Darreichungsform des führenden Medikamentes gegen Epilepsien (Wirkstoff: Valproat) auf dem Markt; Ergenyl® Chronosphere®. Damit leistet Sanofi-Aventis einen wesentlichen Beitrag zur Einnahme-

bequemlichkeit und Compliance. Ergenyl® Chronosphere® zeichnet sich im Vergleich zu älteren Formulierungen des Valproats durch eine deutlich leichtere und angenehmere Einnahme aus. Diese moderne Darreichungsform besteht aus geschmacksneutralen Mikro-

Wenn Sie an einem regelmäßigen Bezug der Zeitschrift **Neuropädiatrie in Klinik und Praxis** interessiert sind, dann bedienen Sie sich der diesem Heft beiliegenden Bestellkarte oder rufen uns einfach an.

Abo-Service: Telefon 04 51/70 31-2 67, Fax 04 51/70 31-2 81

## Wissenschaftspreis der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. Desitin – Jungforscherpreis 2007

1. Ziel des Wissenschaftspreis ist die Förderung von Forschungsprojekten der Jungforscher auf dem Gebiet Neuropädiatrie, die einen unmittelbaren Bezug zu klinischen Problemen aufweisen.  
Förderer ist ausschließlich die Firma Desitin Arzneimittel GmbH, Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg.
2. Bewerbungsberechtigt ist jede/jeder Ärztin/Arzt, wobei die Forschungsarbeit auch im Ausland durchgeführt sein kann. Bei den Bewerbern/Bewerberinnen muss zumindest ein/e Co-Autor/in Junior-Mitglied/Mitglied der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. sein. Der/Die Bewerber/Bewerberin darf zum Stichtag der Einreichung das 36. Lebensjahr noch nicht erreicht haben.
3. Über die Vergabe des Preises entscheidet ein Gutachtergremium.
4. Das Gutachtergremium besteht aus PD Dr. med. Maja Steinlin, Bern (Präsidentin der Gesellschaft für Neuropädiatrie), Prof. Dr. med. Franz Staudt, Passau (Tagungs-Präsident 2007), Prof. Dr. med. Ulrich Brandl, Jena (Tagungs-Präsident 2008), Prof. Dr. med. Dieter Karch, Maulbronn (Tagungs-Präsident 2006), Prof. Dr. med. Barbara Plecko, Graz, Prof. Dr. med. Eugen Boltshauser, Zürich und PD Dr. med. Heymut Omran, Freiburg als stimmberechtigte Mitglieder. Sollte ein Gutachter verhindert sein, so ist das Votum schriftlich einzureichen oder eine Vertretung durch den Gutachter zu benennen.  
Daneben nimmt an der Begutachtung ein Mitarbeiter des Unternehmens Desitin Arzneimittel GmbH (Hamburg) als beratendes Mitglied teil.  
Für die Vergabe genügt die einfache Stimmenmehrheit. Bei keiner einfachen Stimmenmehrheit trifft der Tagungs-Präsident die Letztentscheidung.  
Ein Mitglied des Gutachtergremiums wirkt bei der Vergabe des Preises nicht mit, wenn eine Arbeit aus seiner eigenen Klinik stammt.  
Der Tagungs-Präsident der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. für 2007 fungiert dabei als Koordinator – unabhängig davon, ob er stimmberechtigtes Mitglied des Gutachtergremiums ist.
5. Der Wissenschaftspreis besteht aus einer Urkunde der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. und einem Geldpreis von EUR 5.000,- (in Worten: Fünftausend) und prämiert Arbeiten zur oben genannten Thematik. Der Preis kann nicht geteilt werden.
6. Bewerber reichen 7 Exemplare des Manuskriptes ihrer Arbeit oder 7 Sonderdrucke ihrer bereits publizierten Arbeit in deutscher oder englischer Sprache mit Lebenslauf, wissenschaftlichem Werdegang und Publikationsverzeichnis bis zum Stichtag 1. Juli 2006 bei dem Tagungs-Präsidenten

2007 der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V., Herrn Prof. Dr. med. Franz Staudt, Kinderklinik Dritter Orden, Bischof-Altman-Strasse 9, 94032 Passau, ein.

Antragsfähig sind Arbeiten, die in den letzten drei Jahren in einer wissenschaftlichen Zeitschrift veröffentlicht wurden oder zum Zeitpunkt der Einreichung zur Veröffentlichung angenommen sind.

Jeder/Jede Bewerber/Bewerberin darf nur eine Arbeit einreichen.

7. Die Nutzungsrechte bleiben ausschließlich beim Autor.
8. Die Entscheidung des Gutachtergremiums über den/die Preisträger/in erfolgt zeitnah, spätestens binnen 4 Monate nach Ende der Einreichungsfrist.
9. Die Urkunde und der Preis werden anlässlich der Eröffnung der 33. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. in Passau durch den Tagungs-Präsidenten und einem Mitarbeiter des Unternehmens Desitin Arzneimittel GmbH (Hamburg) verliehen. Ein Vortrag der Preisträgerin/des Preisträgers über die Inhalte ihrer/seiner prämierten Arbeit ist dafür notwendige Voraussetzung.
10. Bei Fehlen geeigneter Kandidaten oder Ausfall der Preisträgerin/des Preisträgers für den Preisvortrag kann die Preisvergabe ausgesetzt werden.
11. Der Wissenschaftspreis wird jährlich ausgeschrieben.
12. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

### Bisherige Preisträger:

- |      |   |
|------|---|
| 2001 | Dr. med. Jörg Klepper, Universitätskinderklinik Essen<br>Autosomal dominant transmission of GLUT1-deficiency  |
| 2002 | Dr. med. Stefan Kölker, Universitätskinderklinik Heidelberg<br>Potentiation of 3-hydroxyglutarate neurotoxicity following induction of astrocytic iNOS in neonatal rat hippocampal cultures                           |
| 2003 | Dr. med. Martin Jakob Staudt, Universitätskinderklinik Tübingen<br>Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis. A TMS and fMRI study  |
| 2004 | Dr. med. Katja Grohmann, Institut für Neurobiologie Universität Würzburg und Klinik für Pädiatrie mit SP Neurologie der Charité Berlin<br>Infantile Spinal Muscular Atrophy with Respiratory Distress Type 1 (SMARD1) |
| 2005 | Dr. med. Angela Schulz, Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, USA und Universitätskinderklinik Hamburg<br>Impaired Cell Adhesion and Apoptosis in a Novel CLN9 Batten Disease Variant     |
| 2006 | Preis-Verleihung auf der Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie am 20. September 2006 in Mannheim   |

**Kongresse**

**01.04.2006**

*Recklinghausen*

**13. Dattelner Neuropädiatrisches Kolloquium: Neuropädiatrie compact**

Information: f.aksu@kinderklinik-datteln.de

**20.-22.04.2006**

*Bled, Slovenien*

**New Advances in Treatment of Cerebral Palsy**

Information: www.animus.mf.uni-lj.si/-icna/bled/

**26.-29.04.2006**

*Valencia, Spanien*

**8th Congress of the European Headache Federation**

Information: www.kenes.com/headache

**28.-30.04.2006**

*Potsdam*

**3. Assistentenkongress des BVKJ: Aktuelle Plenarvorträge und 23 verschiedene praxisnahe Seminare**

Information: kongresse@schmidt-roemhild.com

**03.-05.05.2006**

*Berlin*

**TSC International Research Conference**

Information: hoffmann@tsdev.org, www.tsc2006.org

**04.-06.05.2006**

*Strassburg, Frankreich*

**Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie**

Information: www.dgfe.info

**18.-20.05.2006**

*Wien, Österreich*

**55. Jahrestagung der GNPI**

Information: contact@mcon-mannheim.de, www.gnpi2006.de

**25.-28.05.2006**

*Guadalajara, Mexiko*

**2nd International Forum on Pain Medicine**

Information: www.kenes.com/ifpm

**28.-31.05.2006**

*Gargnano, Italien*

**18. Praxisseminar über Epilepsie**

Information: stiftungmichael@t-online.de, www.stiftungmichael.de

**11.-16.06.2006**

*Montreal, Canada*

**10th World Congress of the International Child Neurology Congress (ICNA)**

Information: icnc2006@eventsintl.com, www.icnc2006.com

**02.-06.07.2006**

*Helsinki, Finnland*

**7th European Congress on Epileptology (ECE)**

Information: www.epilepsyhelsinki2006.org

**02.-08.07.2006**

*Istanbul, Türkei*

**11th International Congress on Neuromuscular Diseases**

Information: www.icnmd2006istanbul.org

**08.-12.07.2006**

*Wien, Österreich*

**5th Forum of European Neuroscience**

Information: www.forum.fens.org/2006

**02.-04.08.2006**

*Kopenhagen, Dänemark*

**10th European Conference on Epilepsy & Society**

Information: www.epilepsysociety.org

**06.-10.08.2006**

*Brisbane, Australien*

**11th International Congress of Human Genetics**

Information: genetics@icms.com.au

**02.-05.09.2006**

*Glasgow, UK*

**10th Congress of the European Federation of Neurological Societies**

eMail: info@iccn2006.com  
Information: www.efns.org/efns2006

**10.-14.09.2006**

*Edinburgh, UK*

**XXVIIIth International Congress of Clinical Neurophysiology**

Information: info@iccn2006.com, www.iccn2006.com

**14.-17.09.2006**

*Mainz*

**102. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin**

Information: dgkj@kinder.klinik.uni-mainz.de, www.kinderaerztekongress-mainz-2006.de

**20.-24.09.2006**

*Mannheim*

**Arbeitsgemeinschaft Klinische Neurowissenschaften (Neurowoche 2006)**

Information: www.akmcongress.com/dgn2006, www.akmcongress.com/neurowoche2006, www.dgn2006.de

**20.-22.09.2006**

*Mannheim*

**32. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie**

Information: www.neurowoche2006.de, haag@kize.de, www.neuropaediatrie.com

**23.09.2006**

*Mannheim*

**3. Akademie der Fortbildung der Gesellschaft für Neuropädiatrie**

Information: www.neurowoche2006.de, haag@kize.de, www.neuropaediatrie.com

**08.-11.10.2006**

*Chicago, Illinois, USA*

**131st Annual Meeting of the American Neurological Association**

Information: congress@movementdisorders.org, www.movementdisorders.org

**29.10.-02.11.2006**

*Kyoto, Japan*

**10th Congress of the Movement Disorder Society**

Information: lorijanderson@msn.com, www.aneuroa.org

**17.-19.09.2007**

*Izmir, Türkei*

**7th Congress of the European Paediatric Neurology Society EPNS**

Information: Prof. Dr. Banu Anlar, banlar@hacettepe.edu.tr, epns2007@flaptour.com.tr, www.epns2007.org

**Vorschau für das Heft 3/2006**

**Botulinumtoxin: Interventionsstrategie der Neuropädiatrie – ein Update**

● **Originalien / Übersichten**

S. Berweck et al., München

**Die multifokale Behandlung mit Botulinumtoxin A – Dosierungen und Sicherheit**

M. Linder, J. Vry, Freiburg im Breisgau

**Botulinumtoxin – Multimodale Therapiemöglichkeiten und ihre Evidenz**

V. Mall, Freiburg im Breisgau

**Botulinumtoxin – Therapie im Langzeitverlauf**

● **Kasuistik**

I. Borggraefe et al., München

**Botulinumtoxin A bei der Behandlung der bilateralen spastischen Cerebralparese – zwei Kasuistiken**

● **Anzeigeschluss: 1.6. 2006 · Änderungen vorbehalten**