

Aktuelle Entwicklungen der Botulinumtoxinbehandlung bei Kindern mit infantiler Cerebralparese – das Key-Muscle-Konzept*

R. Placzek und D. Siebold

R. Placzek ist Mitglied des Arbeitskreises Botulinumtoxin (AkBoNT) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Zusammenfassung

Die Botulinumtoxin A Behandlung von Kindern mit infantiler Cerebralparese (ICP) gilt als sicher und effektiv. Eine einheitliche Injektionsstrategie hat sich bisher jedoch nicht durchgesetzt. Die Notwendigkeit einer langfristigen Therapieoption ist unumstritten, um zum einen der Dauer der motorischen Entwicklung und zum anderen den Erfordernissen einer suffizienten Kontrakturprophylaxe gerecht zu werden. Die hierfür benötigte Dosierung wird ebenfalls kontrovers diskutiert.

Ein aktuelles Behandlungskonzept sollte unbedingt Sicherheit und Effektivität der Therapie mit dem Erhalt dieser Behandlungsoption während des gesamten Wachstums vereinen. Unter

Berücksichtigung dieser Anforderungen sowie zur bestmöglichen Förderung der motorischen Entwicklung entsprechend der jeweiligen Entwicklungsstufe und unter Einhaltung moderater Dosierungen wurde das „Key-Muscle-Konzept“ formuliert.

Einleitung

Seit der Erstbeschreibung von Botulinumtoxin A zur Behandlung der infantilen Cerebralparese durch den amerikanischen Kinderorthopäden A. L. Koman (1993) hat sich die BoNT-Therapie als wichtiger Therapiepfeiler im Behandlungsspektrum dieser Patienten etabliert.

Die Therapie gilt als sicher und effektiv und inzwischen gilt auch eine Verminderung der Operationshäufigkeit unter suffizienter BoNT-Injektionstherapie als belegt (1). Aktuellen Erkenntnissen zufolge entspricht sie den Kriterien der evidenzbasierten Medizin als Behandlungsoption zur Therapie der Spastik von Kindern und Erwachsenen (2).

Anzeige

Grundlagen zur Anwendung

Ursächlich für das klinische Bild der ICP ist eine nicht progrediente Schädigung des Zentralnervensystems. Diese Schädigung ist permanent, aber insbesondere im Wachstum nicht unveränderlich. Bei ca. 90% der betroffenen Kinder führt sie zum Bild einer spastischen Cerebralparese, bei ca. 6% zur dyskinetischen und bei ca. 4% zur ataktischen Form. Direkte Folge ist neben dem abnormen Muskeltonus der Verlust der selektiven Muskelkontrolle und die Störung der physiologischen Körperbalance welche letztlich zu einer Limitierung der motorischen Entwicklung führen.

Die sekundären Folgen der Spastik lassen sich unter dem Begriff Hebelarmerkrankungen zusammenfassen. Besonders während der Wachstumsphase können strukturelle Kontrakturen auftreten, wie z.B. Hüftbeuge-, Kniebeuge- und Adduktorenkontrakturen sowie der strukturell fixierte Spitzfuß. Des Weiteren gehören knöcherne Deformitäten wie die Coxa antorta, Tibiartorsion und der Knicksenfuß sowie die spastisch bedingte Hüftsubluxation und -luxation dazu.

Die Anwendung von BoNT zielt aufgrund einer Hemmung der Acetylcholinfreisetzung auf die Reduktion der Spastik ab. Bereits strukturell fixierte Kontrakturen lassen sich jedoch kaum behandeln. Bei der Indikationsstellung zur BoNT-Behandlung muss daher bei der klinischen Untersuchung genau zwischen dynamischer Komponente (Spastik) und struktureller Komponente (Kontraktur) der Bewegungseinschränkung unterschieden werden.

Die motorische Entwicklung bezüglich Vertikalisierung und Lokomotion findet bei Kindern mit infantiler Cerebralparese meist vor dem 7. Lebensjahr statt (3). Bis zum 5. Lebensjahr erreichen ca. 60% aller Kinder mit einer spastischen Tetraparese die Gehfähigkeit, weitere 10% erreichen diese bis zum 10. Lebensjahr (4). Hinsichtlich dieser Daten besteht weitgehende Übereinstimmung, dass zur Förderung der Gangmotorik eine frühe BoNT-Therapie anzustreben ist, d.h. vor dem 6. Lebensjahr (5).

Ebenso ist die Integration der BoNT-Therapie in ein Gesamtkonzept allgemein gefordert. Im klinischen Alltag kann sie häufig in das bei Indikationsstellung bereits bestehende Therapieschema integriert werden (integrierendes Therapiemanagement, multimodale Therapie). Hierbei kommt der Ergo- und Physiotherapie eine besondere Bedeutung zu. Durch die Reduktion der Spastik kann sich im Wirkzeitraum der BoNT-Injektion ein verbesserter therapeutischer Zugang, d.h. ein „therapeutisches Fenster“, zur allgemeinen Behandlung, besonders aber zur Entwicklungsförderung sowie zur Kontrakturprophylaxe ergeben.

Des Weiteren muss bei der Behandlung von Kindern der soziale Kontext wie Familie, Schule/Pflegeeinrichtung, Hobbys, Freunde etc. in besonderer Weise beachtet werden. In der Praxis fordert dies von dem BoNT-Therapeuten eine enge Kommunikation mit den begleitenden Disziplinen, Flexibilität und Pragmatismus.

Allerdings besteht bis heute noch keine einheitliche Therapiestrategie und die verwendeten Dosierungen wurden über die Jahre deutlich variiert (6).

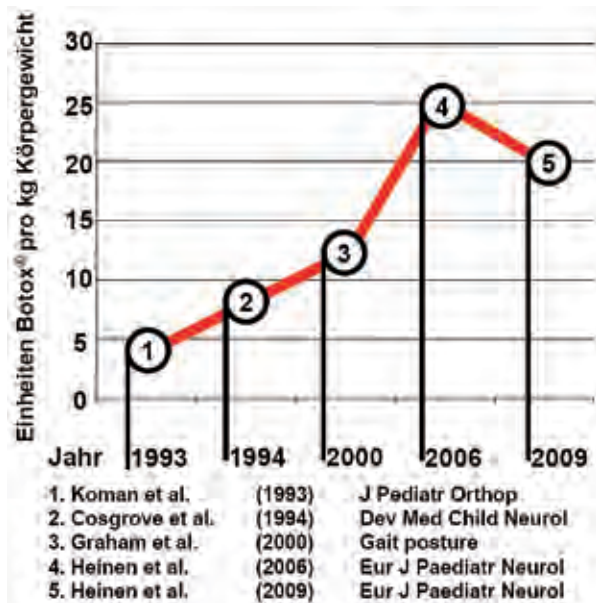


Abbildung 1: Beschriebene / empfohlene Gesamtdosis für Botox® zur Behandlung der infantilen Cerebralparese.

Den Verlauf der verwendeten Gesamtdosen für des in den USA fast ausschließlich verwendeten Botox®, gemessen in Einh./kg Körpergewicht, zeigt Abbildung 1.

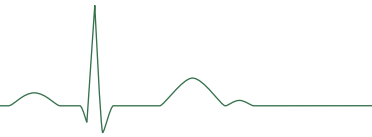
Sicherheit

Besonders anfällig für das Auftreten von Nebenwirkungen sind schwer betroffene ICP-Patienten (GMFCS Level 5) (7). Grenzwertig kompensierte Organsysteme dieser Patienten können durch geringfügige Schwächung dekomensieren und somit unerwünschte Effekte herbeiführen. Hinsichtlich der vorliegenden Datenlage und der aktuellen Diskussion um schwere dosisabhängige Nebenwirkungen (8, 9) wird besonders bei schwer betroffenen Kindern die Beachtung der Herstellerangaben (20 Einh. / kg Körpergewicht für Dysport®) bzw. konservativer Dosierungsempfehlungen (12 Einh. / kg Körpergewicht für Botox® (10)) angeraten. Als weiterer Risikofaktor neben der Gesamtdosis wird auch die Art der Sedierung bzw. Narkose diskutiert (11).

Hochdosis-Multi-Level Therapie

Ziel der, in der Praxis sehr uneinheitlichen Vorgehensweise, ist letztlich die optimale Ausrichtung der Gelenke der unteren Extremität zum Becken durch eine Behandlungsserie. Folge dieses Mehretagenverfahrens ist jedoch häufig die Notwendigkeit, konservative Dosisempfehlungen zu überschreiten, um eine ausreichende Anzahl an Muskeln behandeln zu können.

Wesentlicher Bestandteil der Multi-Level-Therapie ist der multimodale Therapieansatz. Hierbei kommt der Gipsbehandlung, der Krankengymnastik und der Orthesenversorgung besondere Bedeutung zu. Durch die Gipsbehandlung sowie der Versorgung mit Funktions- und Lagerungsorthesen soll, ergänzt durch Krankengymnastik, eine Verbesserung des Muskellängenwachstums und resultierend eine funktionelle Verbesserung



erreicht werden. Im Rahmen eines integrierten Konzeptes sollen die genannten Maßnahmen derart kombiniert werden, dass Wirkungsintensität und Wirkdauer deutlich gesteigert werden. Bisher liegt jedoch keine Standardisierung dieses Konzeptes vor. Zum idealen Anlagezeitpunkt der Redressionsgipse d.h. ca. 2 Wochen vor, bei oder bis zu 2 Wochen nach der BoNT-Injektion finden sich keine fundierten Studien (12). Um eine zu starke Inaktivitätsatrophie der nicht spastischen Muskulatur zu vermeiden wird empfohlen, die Gipse nicht länger als 2 Wochen anzulegen (5).

Das Hochdosis-Multilevel-Konzept ist derzeit weit verbreitet und es kommen Dosierungen von bis zu 30 Einheiten Botox® (Allergan, Irvine, CA) pro kg Körpergewicht (13-15) zum Einsatz. Auf dieser Grundlage wurde 2006 ein erstes europäisches Konsensuspapier mit Dosierungsempfehlungen bis maximal 25 Einheiten Botox® pro kg Körpergewicht formuliert (16). In der 2009 modifizierte Fassung des Konsensuspapiers (17) wurde die Dosisempfehlung herabgesetzt (Botox® bis 20 Einheiten).

Key-Muscle-Therapie

Das vom Erstautor seit 1998 verwendete und fortentwickelte Konzept (18, 19) beinhaltet als Weiterentwicklung des o.g. Hochdosis-Multi-Level Konzeptes den multimodalen Therapieansatz. Dieser wurde präzisiert um den Besonderheiten und der Komplexität der Infantilen Cerebralparese besser gerecht zu werden.

Erreichen Kinder mit ICP eine höhere motorische Entwicklungsstufe, profitieren sie von dem Gelernten deutlich über den pharmakologischen Wirkeffekt von Botulinumtoxin hinaus.

Allgemein besteht bei Kindern mit ICP bis zum Ende des Längenwachstums ein Risiko von fixierten Kontrakturen. Speziell aus diesem Grund muss den Kindern für viele Jahre die Therapieoption der BoNT-Behandlung erhalten bleiben. Es gilt, sowohl die unzureichende Ausbildung selektiver Körperkontrolle und -balance infolge des abnormen Muskeltonus als primäres Problem der Spastik, als auch die Ausbildung struktureller Kontrakturen und knöcherner Deformitäten (Hebelarmerkrankungen) als sekundäres Problem zu berücksichtigen. Zu fordernde Eigenschaften sind Langfristigkeit, Nachhaltigkeit und individuelle und flexible Therapieplanung. Dieses bedingt eine gute Akzeptanz bei Patienten, Eltern und Therapeuten. Darüber hinaus findet motorische Entwicklung besondere Berücksichtigung. Grundvoraussetzung für eine lange Therapieoption ist die Vermeidung von sekundärer Nonresponse und Antikörperbildung. Deshalb werden im Rahmen des Key-Muscle-Konzeptes multilevel-Injektionen unter konsequenter Einhaltung bewährter Dosierungsempfehlungen durchgeführt (s.u.).

Das vorgestellte Key-Muscle-Konzept berücksichtigt die genannten Eigenschaften und ist durch folgende 4 Punkte charakterisiert:

1. Therapieziel nächster ‚motor milestone‘
2. Auswahl der ‚key-muscles‘
3. früher Therapiebeginn
4. lange Therapieoption

Therapieziel nächster ‚motor milestone‘

Das Ziel des Konzeptes ist das Erreichen des nächsten ‚motor milestone‘ mit dem Endziel der Vertikalisierung und der bestmöglichen Lokomotion. Wird die Gehfähigkeit erreicht soll die Mobilität erhalten, verbessert und optimiert werden. Bei Stagnation auf einem geringeren motorischen Niveau soll dieses während der gesamten Wachstumsphase erhalten, verbessert und optimiert werden.

Die ‚motor milestones‘ sind in Anlehnung an Petö (20), Gross Motor Function Measure (GMFM) (21) und die WHO-Klassifikation (22) wie in der Synopsis 1 dargestellt definiert:

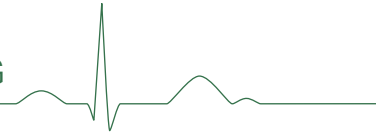
Synopsis 1:



1. Liegen, Drehen, Rollen
(physiol. 4. – 6. Lebensmonat)
motorisches Ziel:

weiter auf Seite 33

Anzeige



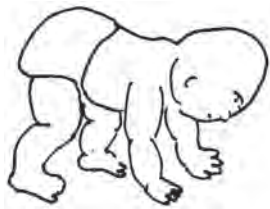
Fortsetzung von Seite 17

Schwerpunktverlagerung durch Hochnehmen der Arme und Beine; seitl. Drehen, bei ICP oft beeinträchtigt durch Spastik der: Ischiocruralen Muskulatur (Ischios)



2. Sitzen
(physiol. 6.-8. Lebensmonat)

motorisches Ziel:
stabiles, breitbeiniges Sitzen im Langsitz;
erst mit, später ohne Armstütz,
bei ICP oft beeinträchtigt durch Spastik der: Ischios, Adduktorengruppe



3. Krabbeln, Knien
(prim. Lokomotion, physiol. 8. – 10. Lebensmonat)

motorisches Ziel:
Armstütz und Vierfüßlerstand
bei ICP oft beeinträchtigt durch Spastik der: Arme, Adduktorengruppe; bei Bärengang: Ischios



4. Aufrichtung, Stehen, seitl. Gehen an Gegenständen
(physiol. 10. – 14. Lebensmonat)

motorisches Ziel:
Vertikalisierung, Standstabilität, Balance
bei ICP oft beeinträchtigt durch Spastik der: Arme, Adduktorengruppe, Plantarflexoren, (Psoas)



5. Gehen, Rennen, Springen
(physiol. 12. – 24. Lebensmonat)

motorisches Ziel:
Fortbewegung, Mobilität,
bei ICP oft beeinträchtigt durch Spastik der: Adduktorengruppe, Plantarflexoren, Ischios, (Psoas)

Synopsis 1

Klassifikation der motorischen Entwicklungsstufen (schematisiert), wie im Key-Muscle-Konzept genutzt.

Auswahl der ‚key-muscles‘

‚Key-muscles‘ sind die Muskeln, die durch ihre Spastik das Erreichen des nächsten ‚motor milestone‘ verhindern.

Bei der Anwendung des Key-Muscle-Konzeptes werden zusätzlich die Muskeln mit akuter Gefährdung bzw. beginnender Kontraktur injiziert.

Spastische Muskeln müssen nicht gespritzt werden, solange der erhöhte Tonus funktionell nicht hinderlich ist, wenn keine akute Kontrakturgefahr besteht oder wenn der Tonus Kompensationsmechanismen ermöglicht.

Früher Therapiebeginn

Die Rationale einer möglichst frühen Therapie beruht auf der Erkenntnis, dass bereits im ersten Jahr der motorischen Entwicklung willkürliche Bewegungen um Verhaltensziele organisiert werden. Kinder versuchen eine Kombination von Manövern um ans Ziel zu gelangen und erlernen so neue und schnellere Bewegungen sowie deren Koordination. Zum Erreichen einer beständigen Funktion ist eine repetitive Durchführung notwendig. Bei Kindern mit infantiler Cerebralparese kann es zu einer falschen Kombination von Bewegungen kommen. In der Folge führen vielfache Wiederholungen zum lernen unphysiologischer Prozesse und damit zu einer unphysiologischen motorischen Entwicklung oder auch zur Vernachlässigung der betroffenen Extremität. Es wird diskutiert, dass unphysiologische Bewegungen in einem sich entwickelnden Gehirn zu dauerhaften Effekten führen (23). Bei ausreichend früher Therapie werden unphysiologische Bewegungsmuster gar nicht erst erlernt und motorische „Sackgassen“ können vermieden werden. Im Key-Muscle-Konzept wird die Bedeutung der ersten beiden Lebensjahre - in der physiologischen Entwicklung werden in

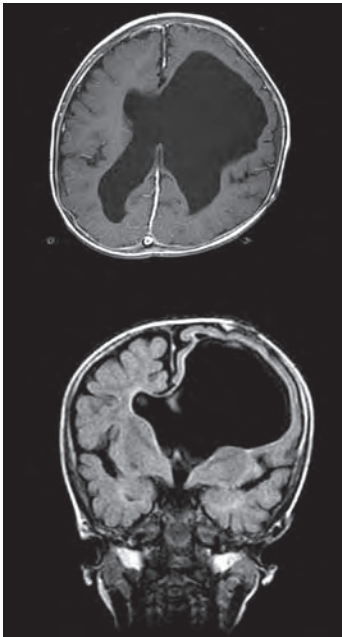


Abbildung 2

dieser Zeit alle 5 motor milestones' erreicht – besonders berücksichtigt. Ebenso ist eine frühe Behandlung zur Prophylaxe fixierter Kontrakturen und der spastisch bedingten Hüftlateralisation und Luxation empfohlen (24, 25).

Das Risikoprofil für die genannten Dosierungen unterscheidet sich bei Kindern unter 2 Jahren nicht von denen älterer Kinder (26). Essentiell für den Erfolg dieser frühen Therapie ist die suffiziente physiotherapeutische Betreuung. Diese wurde in dem uns behandelten Patientengut in den letzten Jahren als ambulante Neurologische Rehabilitation im

Rahmen des Berliner Modells (27) durchgeführt und scheint den in Deutschland gebräuchlichen klassischen Therapien auf neurophysiologischer Grundlage deutlich überlegen.

Lange Therapieoption

Grundvoraussetzung für eine lange Therapieoption ist die Vermeidung von sekundärer Nonresponse und Antikörperbildung. So werden im Rahmen des Key-Muscle-Konzeptes multilevel-Injektionen unter konsequenter Einhaltung bewährter Dosierungsempfehlungen durchgeführt (für Dysport® bei Erstinjektion: 20 Einh./kg KG, Folgeinjektionen: 10-30 Einh./kg

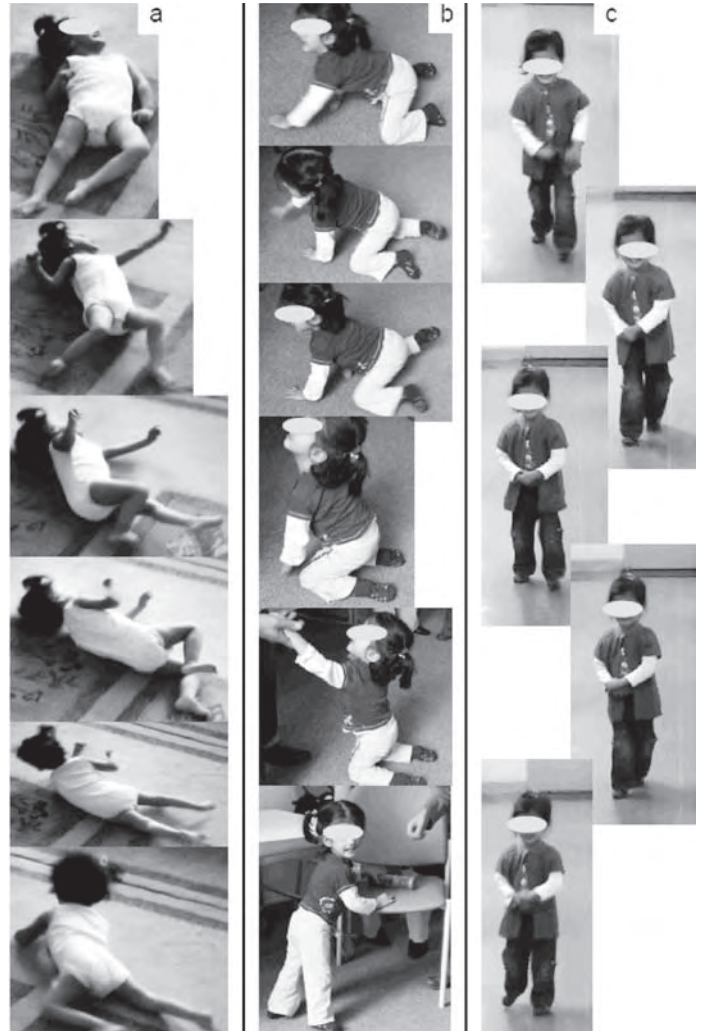


Abbildung 2a – c

Infobox: Eckpunkte des eigenen Vorgehens nach dem Key-Muscle-Konzept

• Philosophie:

Langzeitliche „multi-level“ Injektionsbehandlung unter strenger Einhaltung der Dosisempfehlungen: Dysport®: Fa. Ipsen, europäische Zulassungen „fokale Spastik“ d.h. 20 (Initialdosis) bis 30 Einh. Dysport®/kg/Körpergewicht t.

Botox®: Arbeitsgruppe um Graham et al. (10) d.h. bis zu 12 Einh. Botox®/kg/Körpergewicht.

• Therapieziel:

Individuelle Definition für jeden Patienten unter Berücksichtigung der jeweiligen Entwicklungsstufe zur optimalen Förderung der motorischen Entwicklung. Früher Behandlungsbeginn, sobald sich die motorische Entwicklung oder das Erreichen der altersgemäßen motorischen Entwicklungsstufe infolge der Spastizität beeinträchtigt zeigen.

• Injektionstechnik:

An der unteren Extremität 1 Hautstich zur Injektion und bei Bedarf d.h. größerem Volumen, gefächerte Injektion. Injektionen, wenn immer möglich, ambulant um die sozialen Interaktionen der Kinder so wenig wie möglich zu unterbrechen. Akribische klinisch-orthopädische Unter-

suchung zur Festlegung der zu injizierenden Muskeln. Ohne Narkose sind spastische Muskeln leicht zu palpieren. Injektionskontrolle tiefliegender oder schwierig zu palpierender Muskeln mittels Ultraschall. Bei allen Injektionen steht eine bestmögliche Injektionsgenauigkeit mit der Prämisse einer möglichst geringen Beeinträchtigung des Kindes im Vordergrund. Vollnarkose nur, wenn unumgänglich z.B. zur Injektion des M. psoas.

Minimales Injektionsintervall von mindestens 3 Monaten.

• Injektionslösung:

Verwendung einer Standardlösung: 500 Einh. Dysport® in 5 ml NaCl 0.9%, d.h. 100 Einh. Dysport® auf 1 ml und 100 Einh. Botox® in 2,5 ml NaCl 0.9%, d.h. 40 Einh. Botox® auf 1 ml.

• Multimodale Therapie:

Kombination mit Physiotherapie, Ergotherapie, Orthesen, etc.. Kein entweder BoNT oder andere Verfahren sondern sowohl als auch. Verzicht auf Redressionsgipse zugunsten von Nachtlagerungsschienen und einer Intensivierung der Physiotherapie.

• Dokumentation:

Neben klinischem Befund Videodokumentation im Rahmen jeder klinischen Untersuchung.

KG, Gesamtdosis 1000 Einh. Dysport® (europäische Zulassung); Botox®: bis 12 Einh./kg KG, Gesamtdosis: 300 Einh. (10)).

Fallbeispiel eines 3-jährigen Mädchens mit unilateraler Spastik im Arm- und Beinbereich:

Bei der Erstvorstellung in unserer Neuroorthopädiensprechstunde ist das Mädchen 3 Jahre alt. Es ist nicht in der Lage zu Krabbeln. Das Rollen von der Rücken- in die Bauchlage gelingt mit spastisch flektiertem rechtem Arm. Das Kind bewegt sich so rollend vorwärts (Abbildung 2a). Die Sprache, auch einzelne Wörter ist noch nicht entwickelt. Von Seiten der bisher behandelnden Neuropädiater wurden die Diagnosen einer rechts betonten spastischen Hemiparese und eine globale Entwicklungsstörung gestellt. Abbildung 2 zeigt zwei Schnitte des cranialen MRT. Eine auswärts durchgeführte Botulinumtoxin Multi-Level-Injektion in die untere Extremität und regelmäßige Krankengymnastik hatte bisher zu keiner motorischen Verbesserung geführt.

Da sich ein positives Catch-Zeichen sowohl für die Beugung als auch für die Streckung des rechten Armes findet, erfolgt eine Botulinumtoxininjektion sowohl in den rechten M. biceps als auch in den rechten M. trizeps (je 30 Einh. Dysport®) und eine Intensivierung der Krankengymnastik. Therapieziel ist die Ermöglichung des Armstützes und so das Erreichen des „motor milestone“ Krabbeln.

Abbildung 2b zeigt die Patientin 6 Monate nach der Injektion und nach intensiver Physiotherapie. Der „motor milestone“ Krabbeln ist erreicht. Stehen an Gegenständen ist nun möglich, wobei der rechte Fuß eine spastische Spitzfußhaltung aufweist. Das rechte Kniegelenk wird kompensatorisch recurviert und der Oberkörper nach vorn geneigt. Es erfolgt eine weitere Injektion in den rechten M. biceps und den rechten M. gastrocnemius (30 / 100 Einh. Dysport®). Die Physiotherapie wird fortgesetzt. Eine weitere, nach 4 Monaten geplante, Wiedervorstellung, unterbleibt. Die regelmäßige Physiotherapie jedoch wird fortgesetzt. Bei der nächsten Wiedervorstellung, 1 Jahr später, ist die Patientin frei gehfähig (Abbildung 2c). Sie spricht einfache Sätze.

Fazit für die Praxis

Die Behandlung der Infantilen Cerebralparese mit Botulinumtoxin ist sicher, sofern die Empfehlungen und Dosierungsrichtlinien beachtet werden. Ihr mittel- bis langfristiger Therapieerfolg hängt wesentlich von der richtigen Indikation und der Integration in ein multimodales Gesamtkonzept ab. Dieses enthält alle weiteren notwendigen Bestandteile wie Orthosenversorgung, Physiotherapie, Ergotherapie, Medikation etc. Es gilt: kein entweder oder, sondern ein sowohl als auch.

Für die Indikationsstellung ist eine genaue klinische Analyse mit Unterscheidung dynamischer und struktureller Komponenten maßgeblich. Die Formulierung eines Therapiezieles ist unerlässlich. Um die Veränderungen der Patienten im Wachstum zu berücksichtigen, muss die Injektionstherapie flexibel und individuell erfolgen. Zur Vermeidung von Antikörpern im Rahmen einer langfristigen Therapie sollte eine erneute Injektion nicht vor Ablauf von 3 Monaten erfolgen.



Korrespondenzanschrift
 PD Dr. med. Richard Placzek
 Sektionsleiter Kinderorthopädie
 Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
 Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Augustenburger Platz 1
 13353 Berlin
 Tel.: +49 30 450652247
 Fax: +49 30 450552901
 richard.placzek@charite.de

Dagmar Siebold
 Centrum für Physiotherapie und Neurorehabilitation, Berlin

Literatur:

1. Molenaers G, Desloovere K, Fabry G, De Cock P. The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin a on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(1):161-70.
2. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70(19):1691-8.
3. Rosenbaum PL, Walter SD, Hanna SE, Palisano RJ, Russell DJ, Raina P, et al. Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. *Jama* 2002;288(11):1357-63.
4. Crothers B, Paine RS. The natural history of cerebral palsy. London: Harvard University Press, Cambridge; Oxford University Press, London; 1959.
5. Berweck S, Heinen F. Cerebralparese. Bern: Verlag Hans Huber; 2008.
6. Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy. *Lancet* 2004;363:1619-1631.
7. Rosenbaum PL, Palisano RJ, Bartlett DJ, Galuppi BE, Russell DJ. Development of the Gross Motor Function Classification System for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(4):249-53.
8. *Ärztblatt D*. <http://www.aerzteblatt.de/v4/news/news.asp?id=33520>.
9. Administration USFDA. Early Communication about an Ongoing Safety Review Botox and Botox Cosmetic (Botulinum toxin Type A) and Myobloc (Botulinum toxin Type B). <http://www.fda.gov/cder/whatsnew.htm>. In; 2008.
10. Graham HK, Aoki KR, Autti-Ramo I, Boyd RN, Delgado MR, Gaebler-Spira DJ, et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture* 2000;11(1):67-79.
11. Graham HK. Safety of Botulinum toxin a in cerebral palsy. *Toxicol* 2008;51:1-54.
12. Blackmore AN, Boettcher-Hunt E, Jordan M, Chan MD. A systematic review of the effects of casting on equinus in children with cerebral palsy: an evidence report of the AACPD. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(10):781-90.
13. Heinen F, Schroeder AS, Fietzek U, Berweck S. When it comes to botulinum toxin, children and adults are not the same: multimuscle option for children with cerebral palsy. *Movement Disorders* 2006;21:2029-2030.
14. Molenaers G, Eysen M, Desloovere K, Jonkers I, De Cock P. A multilevel approach to botulinum toxin type A treatment of the (ilio)psaos in spasticity in cerebral palsy. *Eur J Neurol* 1999;6(Suppl 4):59-62.
15. Koman LA, Smith BP, Balkrishnan R. Spasticity associated with cerebral palsy in children: guidelines for the use of botulinum A toxin. *Paediatr Drugs* 2003;5:11-23.
16. Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, Carr LJ, Desloovere K, Chaleat Valayer E, et al. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10(5-6):215-25.
17. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraef I, van Campenhout A, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*;14(1):45-66.
18. Placzek R. [Botulinum toxin A in children with infantile cerebral palsy: indications and treatment concepts]. *Orthopäde*;39(1):23-30.
19. Placzek R. Botulinumtoxin in Orthopädie und Sportmedizin. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2006.
20. Russell A, Cotton E. The Petö System and Its Evolution in Britain. London: Acorn Foundation.
21. Russell D, Rosenbaum P, Gowland C, Hardy S, Lane M, Plews N, et al. Gross Motor Function Measure Manual. Toronto, Hamilton: Gross Motor Measures Group; 1993.
22. Wijnhoven TM, de Onis M, Onyango AW, Wang T, Bjoerneboe GE, Bhandari N, et al. Assessment of gross motor development in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Food Nutr Bull* 2004;25(1 Suppl):S37-45.
23. Kargo WJ, Nitz DA. Early skill learning is expressed through selection and tuning of cortically represented muscle synergies. *J Neurosci* 2003;23(35):11255-69.
24. Haglund G, Andersson S, Duppe H, Lauge-Pedersen H, Nordmark E, Westbom L. 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* 2005;87(1):95-101.
25. Pidcock FS, Fish DE, Johnson-Greene D, Borrás J, McGready J, Silberstein CE. Hip migration percentage in children with cerebral palsy treated with botulinum toxin type A. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(3):431-5.
26. Pascual-Pascual SI, Pascual-Castroviejo I. Safety of botulinum toxin type A in children younger than 2 years. *Eur J Paediatr Neurol* 2008.
27. Siebold D, Rickensdorf S. Neurologische Rehabilitation von Kindern mit Hirnschädigung im ersten und zweiten Lebensjahr – Berliner Modell. *Praxis der Kinder-Reha* 2009; Spezial Themenheft der praxis ergotherapie(1):4-10.

* Vortrag gehalten am 10. März 2010 in Saarbrücken anlässlich einer Fortbildungsveranstaltung des Berufsverbandes der Nervenärzte