

Botulinumtoxin bei Zerebralparese

U. Fietzek¹; V. Mall²

¹Neurologisches Krankenhaus München, Schön Kliniken; ²Universitäts-Klinikum, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin; Klinik II: Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Freiburg

Schlüsselwörter

bitte ergänzen ! ■■■

Zusammenfassung

Die Behandlung spastischer und dystoner Bewegungsstörungen mit BoNT/A bei Kindern mit Zerebralparese ist ein weltweit etabliertes interventionelles Therapieverfahren. Bei einer Vielzahl von Indikationen lassen sich Therapieerfolge auf Organebene (Tonussenkung) und zunehmend häufiger auch auf funktioneller Ebene (z. B. Verbesserung des Gangbildes und Handscores) erreichen. Idealerweise sollte die Versorgung in einem multidisziplinären Team erfolgen. Zur Therapieevaluation eignen sich individuelle Zielvereinbarungen und die Dokumentation mit Video. Während die Tonusreduktion bei Patienten mit spastischen Bewegungsstörungen mit hohem Evidenzgrad belegt ist, sind die funktionellen Langzeitauswirkungen weitgehend unklar und unzureichend verstanden.

Keywords

bitte ergänzen ! ■■■

Summary

The treatment with Botulinum toxin A of spastic and dystonic movement disorders in children with cerebral palsy is an internationally established interventional therapeutic procedure. For a number of indications therapy successes were demonstrated on the level of body structure and function (reduction of muscle tone), and beneficial results are more and more documented on the activity level (e. g. improvement of gait or hand scores). Ideally, treatment should be supplied by an interdisciplinary team. For evaluation purposes, individual goal attainment scaling and standardized video assessments are well suited. While reduction of muscle tone in spastic motor disorders can be regularly achieved on a high level of evidence, the long-term functional outcomes are less well examined and insufficiently understood.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Urban M. Fietzek
Schön Klinik München Schwabing
Parzivalplatz 4, 80804 München
Tel. 089/36087-0; Fax -220
ufietzek@schoen-kliniken.de

Botulinum toxin in cerebral palsy

Nervenheilkunde 2010; 29: ■■■
Eingegangen am: 19. Mai 2010;
angenommen am: 20. Mai 2010

Die Benennung einer Bewegungsstörung als Zerebralparese (CP) nimmt keine ätiologische Zuordnung vor, sondern bezeichnet phänomenologisch vergleichbare und gruppierbare Störungen von Bewegung und Haltung (1). Pathogenetisches Kennzeichen der CP ist die nicht progrediente Läsion des unreifen, sich entwickelnden Gehirns, die mit einem phänomenologisch umschriebenen Bewegungsmuster einhergeht (2). Mit der fortschreitenden Reifung des Gehirns und dem Wachstum des Bewegungsapparates verändert sich das klinische Bild. Typischerweise gehen die Wachstumsschübe des Kindes und des Ju-

gendlichen mit einer Akzentuierung der Bewegungsstörung einher. Nicht vereinbar mit dieser Definition der CP sind:

- progrediente Erkrankungen, die mit Verlust erworbener Fähigkeiten einhergehen,
- spinale Erkrankungen,
- Erkrankungen mit dem alleinigen neurologischen Symptom der muskulären Hypotonie,
- Laborparameter oder bildgebende Befunde sind nicht Bestandteil der Definition.

Die CP gehören mit einer Prävalenz von

zwei bis drei auf 1 000 Lebendgeborenen zu den häufigsten Ursachen einer spastischen Bewegungsstörung bei Kindern (2, 3). Bei den Subtypen der CP führt die bilaterale spastische CP mit 60%, gefolgt von der unilateralen spastischen CP mit 30%. Die dystone CP (6%) und die ataktische CP (4%) sind im Vergleich eher selten. Zum diagnostischen Work-up gehört neben den anamnестischen Angaben zur Schwangerschaft und Geburt der neurologische Untersuchungsbefund und eine hochwertige Bildgebung mittels MRT. In Anlehnung an die SCPE (surveillance of cerebral palsy in Europe) erfolgt die Klassifikation nach folgenden Kriterien nach einem Manual (4):

- CP-Subtypen (spastisch, dyskinetisch, ataktisch)
- Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung – untere Extremität – nach GMFCS (5)
- Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung – obere Extremität – nach MACS (6)
- Grad der kognitiven Beeinträchtigung
- Bildgebung

Die Gross Motor Function Classification System (GMFCS) ist ein standardisiertes, validiertes und reliables System zur Klassifizierung der motorischen Beeinträchtigung mit hohem prognostischem Wert hinsichtlich der Therapieentscheidungen und des Outcome der Patienten (7–9). Für die Funktionsbeschreibung der oberen Extremität gibt es ein vergleichbares Klassifikationssystem (6).

Entsprechend der Vielzahl der zusätzlichen Symptome und Begleiterkrankungen, die neben der motorischen Störung bei Patienten mit CP auftreten können, ist die therapeutische Versorgung komplex. Während im Kindesalter die Versorgung des Patienten mit CP in multidisziplinären Teams, z. B. im Rahmen eines sozialpädiatrischen Zentrums, auf mehrere ärztliche und nicht ärztliche Therapeuten verteilt wird, ist das zeitlich eng strukturierte am-

bulante und stationäre Setting der Erwachsenen-neurologie bei jugendlichen und erwachsenen Patienten rasch überfordert. Dieses strukturelle Defizit trägt mit dazu bei, dass einerseits jugendliche und erwachsene CP-Patienten sich aus dem Gesundheitssystem zurück ziehen, andererseits die CP als Diagnose und Syndrom aus den Lehrbüchern der Erwachsenen-neurologie verschwunden war. Erst in den letzten Jahren erfährt die CP wieder mehr Aufmerksamkeit durch die Erwachsenen-neurologie (10, 11).

Mit der Behandlungsoption Botulinumtoxin (BoNT) wurde bei der CP seit den 1990er-Jahren eine Modellintervention geschaffen, welche den wissenschaftlichen Diskurs der Behandlung der Bewegungsstörung der Patienten mit CP gefördert hat. Zwischenzeitlich wurden über 100 Interventionsstudien mit BoNT bei Patienten mit CP durchgeführt. Am Anfang stand die Behandlung des spastischen Pes equinus (12), für die in Deutschland eine Zulassung zur Botulinumtoxintherapie bei Patienten mit CP besteht, wenn auch mit der meist ineffektiven Dosierung von weniger als 4 U Botox® je Kilogramm Körpergewicht. Inzwischen besteht in Fachkreisen ein allgemeiner Konsensus, dass die Behandlung weiterer Indikationen medizinisch hinreichend begründet ist. Für eine Zusammenstellung der Literatur verweisen wir auf das revidierte europäische Konsensusstatement (13).

Behandlung mit Botulinumtoxin Serotyp A

Wirkprinzip und Nebenwirkungen

Die kurze Kette des Botulinum Neurotoxin vom Serotyp A (BoNT/A) ist ein proteolytisches Enzym mit Wirkung auf ein synaptisches Fusionsprotein, das nach intramuskulärer Injektion an der muskulären Endplatte aufgenommen wird und seine Wirkung intrasynaptisch entfaltet (14). Klinisch besteht damit die Möglichkeit zur gezielten fokalen Tonusreduktion am Ort der Injektion. Die resultierende neurogene Atrophie des Muskels ist gewünschtes Ergebnis und mittels MRT bei Gesunden

über die Dauer eines Jahres nachzuverfolgen (15). Durchgängig in unterschiedlichen Indikationsgebieten (Dystonie, Spastizität, Hyperhidrose) zu beobachten ist die klinisch diskriminierbare Rückkehr des behandelten Gewebes auf das ursprüngliche Funktionsniveau nach etwa zwei bis vier Monaten. Lokale Begleitreaktionen wie Hämatom oder Hautinfektion nach intramuskulärer Injektion stellen in der Erfahrung der Autoren bei hämostaseologisch gesunden Patienten kein klinisch relevantes Problem dar.

Die übermäßige Schwächung eines Zielmuskels infolge einer Überdosierung kann zu Funktionseinbußen infolge der induzierten Parese führen, die aber selten über die gesamte Therapiedauer andauern und meist nach ein bis zwei Wochen sistieren. Grundsätzlich sollte die initiale Therapie nicht von der oberen Dosisgrenze her, sondern mit einer Reserve zu höheren Dosierungen hin geplant werden. Die zweite Behandlung kann bei unzureichender Stärke oder Dauer dann mit einer höheren Dosis erfolgen.

Systemische anticholinerge Fernwirkungen (z. B. Akkommodationsschwäche, Schluckstörungen, Blasenstörungen) sind selten, aber klinisch relevant. Sie müssen vom Behandler aktiv erfragt werden, da sie sonst unbemerkt bleiben. In zeitlichem Zusammenhang zu Botulinumtoxininjektionen wurden fatale Verläufe bei schwer betroffenen Patienten medienwirksam unkritisch beschrieben, ohne dass ein kausaler Zusammenhang mit der vorangegangenen Therapie durch die Gremien der Gesundheitsbehörden angenommen wurde. Die sorgfältige und umfassende Aufklärung über die Möglichkeit, insbesondere von Schluckstörungen und deren Folge einer potenziell fatalen Aspiration und Pneumonie bei schwer beeinträchtigten Patienten, bleibt Sorgfaltspflicht des Arztes.

Behandlungsprinzipien der spastischen Bewegungsstörung

Für die Umsetzung in die Praxis hat sich in Anlehnung an die ICF-Klassifikation eine Orientierung der Therapieplanung an den drei Grundprinzipien

- der Tonusreduktion,

- der funktionellen Verbesserung und
- der Prophylaxe von Kontrakturen bewährt.

Die Therapie jedes Patienten mit CP sollte unter diesen drei Aspekten optimiert werden. Hinsichtlich der fokalen Tonusreduktion gilt unstrittig, dass eine funktionelle Verschlechterung zu vermeiden ist, dass aber die Tonusreduktion ohne unmittelbaren funktionellen Gewinn meist als positiv erlebt wird. Nach unserer Einschätzung sind Patienten mit CP in dieser Hinsicht oft nicht adäquat therapiert.

Injektionskontrolle

Untersuchungen haben gezeigt, dass selbst einfach zu lokalisierende und oberflächennahe Muskeln wie Biceps brachii oder Gastrocnemius laterale in über einem Drittel der Injektionen nicht sicher injiziert werden (16). Noch schlechter und damit inadäquat selten gelingt die korrekte Platzierung der Injektionsnadeln in tiefe, schwer zu treffende Muskeln. In der Neuropädiatrie und bei der Behandlung der fokalen Armspastizität hat sich die ultraschallgestützte Injektion als Methode der Wahl gegenüber der EMG-geleiteten oder der ebenfalls sehr präzisen, aber aufwändigeren mittels Elektrostimulation geleiteten Injektion durchgesetzt (17). In einer randomisierten kontrollierten Studie an 42 Kindern mit CP zur Behandlung der Spastizität an der oberen Extremität konnten die Autoren zeigen, dass sich mit EMG/Elektrostimulation kontrollierter Injektion von BoNT/A zum Zeitpunkt ein und drei Monate bessere funktionelle Ergebnisse erreichen lassen als in einer Vergleichsgruppe, die mittels Ergotherapie behandelt wurde (18).

Therapieevaluation

Wünschenswert ist eine Therapieevaluation, die in Anlehnung an die ICF der WHO Ergebnisse auf mehreren Ebenen erfasst. Es wird unterschieden zwischen Organstruktur, Organ-/Körperfunktion, Aktivität, Teilhabe sowie Kontextfaktoren (body structure, body function, activity, participation, environmental factors). In den bei-

den ersten Ebenen werden Veränderungen des aktiven und passiven Bewegungsumfanges sowie die Ashworth Scale und die Tardieu Scale als Maß der Spastizität eingesetzt. Zur Messung von Funktionseinbußen und zur Erfassung der Partizipation des Patienten stehen eine Vielzahl von Instrumenten entsprechend der Lokalisation der Behandlung zu Verfügung (13). Aufgrund seiner inhärenten Validität ist die schriftliche Dokumentation eines oder mehrerer Therapieziele zwischen Arzt und Patient (goal attainment scaling) für die variable Botulinumtoxintherapie besonders geeignet. Das Erkennen und Formulieren von geeigneten Zielen benötigt allerdings Erfahrung mit der Substanz und der behandelten Indikation (19, 20). Unbestechlich sind Videodokumentationen standardisierter Bewegungsfolgen, die längerfristige Verläufe dokumentieren und deswegen zum Standard eines an längerfristigen Erfolgen orientierten Therapieansatzes gehören sollten.

Behandlung der unteren Extremität

Während es bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer motorischer Beeinträchtigung (GMFCS I-III) bei der Behandlung der unteren Extremität vorwiegend um funktionelle Verbesserungen beim Laufen geht, steht bei Patienten mit GMFCS IV und V die Hüftprotektion (Behandlung der Adduktoren (*M. adductor longus*, *M. gracilis*), mediale ischiocrurale Muskulatur (*M. semimembranosus*, *M. semitendinosus*) und des *M. iliopsoas* im Vordergrund. Auch wenn eine solche Reduktion auf zwei Haupttherapieziele eine Verallgemeinerung darstellt und der einzelne Patient einen Anspruch auf eine individuelle Evaluation und Festlegung seiner Therapieziele und -strategien hat, soll diese Einteilung als Richtschnur dienen, die Therapie zu fokussieren. Eine Verbesserung des Gehens kann oft nur durch eine Multi-level-Therapie erreicht werden, deren konkrete Ausführung sich an der klinischen oder apparativen Analyse des Gangbildes orientiert (21). Als Richtschnur können die verschiedenen Gangtypen im sagittalen Schnitt nach Rodda gelten (22; ►Abb. 1). Für die untere Ex-

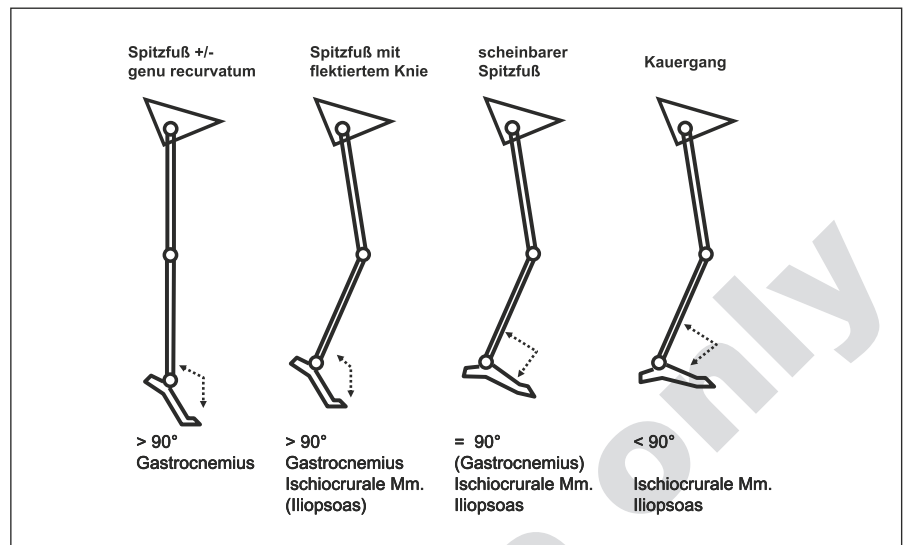


Abb. 1 Schematische Darstellung sagittaler Gangmuster zum Verständnis der zugrunde liegenden muskuloskeletalen Pathologie in der Planung operativer Therapien nach Rodda (22). Gezeigt werden vier typische Gangstörungen und die wesentlich beteiligten Muskeln. Diese Einteilung ist für die Behandlung mit Botulinumtoxin von großem Nutzen.

tremität ist die Tonusreduktion für einen Zeitraum von ca. zwölf Wochen durch kontrollierte Studien in unterschiedlichen Indikationen gut belegt (23–25). Die initial stärkere Tonusreduktion kann selten mit vorübergehenden funktionellen Beeinträchtigungen des Stehens und Gehens einhergehen. Praktisch nie entsteht hierdurch ein Grund für einen Therapieabbruch. Durch eine Kombination mit Therapiegips und Hilfsmitteln kann für die Therapie des Pes equinus eine ausreichende Tonusreduktion für sechs Monate erreicht werden. Für die Multi-level-Anwendung wurden an größeren Kollektiven für den transabdominellen Zugang Behandlungsintervalle über zwölf Monate als ausreichend beschrieben (26).

Die Evidenzlage bezüglich der Therapie und der Prophylaxe der Hüftluxation ist sowohl für konservative als auch für Therapieansätze schlecht. Einigkeit besteht in der Zielsetzung: Es gilt, eine (Sub)Luxation der Hüfte durch präventive Maßnahmen zu verhindern, und damit aufwändige Rekonstruktionsoperationen zu vermeiden. Mit BoNT/A gelingt es zwar, den Tonus der Adduktorenmuskulatur signifikant zu reduzieren, inwiefern diese Therapieoptionen die Hüftlateralisation aufhalten kann, bleibt unklar. Eine Studie konnte im Vergleich zwischen einer Behandlung mit Ab-

duktionsschienen mit und ohne BoNT/A keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen finden (27). Hier bleibt anzumerken, dass die Therapie mit BoNT/A nur alle sechs Monate durchgeführt wurde und der Nachweis einer signifikanten Tonusreduktion nicht gelang. Eigene Erfahrungen (V. Mall, unpublizierte Daten) zeigen, dass durch eine konsequente (dreimonatliche) Behandlung des Adduktorensasmus mit BoNT/A die Hüften bei Hochrisikokindern über einen Zeitraum von zwei Jahren stabil gehalten werden können.

Behandlung der oberen Extremität

Für die obere Extremität wird die Evidenzlage schlechter beurteilt (28). Wie bei der unteren Extremität ergibt sich die Indikation aus funktioneller oder pflegerischer Indikation. Zusätzlich ist vor allem im Bereich der oberen Extremität zu klären, inwiefern nicht die alleinige Tonusreduktion ein Therapieziel darstellt (subjektives „Entspannungsgefühl“). Prognostisch günstig für funktionelle Gewinne ist eine erhaltene Finger- und Handgelenksexensionsfähigkeit. Nur über eine genaue Kenntnis der funktionellen Anatomie der zu injizierenden Muskeln lassen sich sinnvolle Ziele ermitteln, die mittels präziser Injektion anzu-

gehen sind. Ein zusätzliches Handfunktionstraining kann zu weiteren Funktionsverbesserungen führen und sollte dem Patienten angeboten werden (29). Bei den spastischen Handfehlstellungen überwiegen die Beuge- und Pronationshaltungen gegenüber Extensions- und Supinationsfehlstellungen. Typische zu injizierende Muskeln sind die Mm. flexores carpi radialis und ulnaris, der M. pronator teres, die tiefen (proximaler Unterarm) und oberflächlichen (mittleres Drittel des Unterarmes) Fingerbeuger. Funktionelle Verbesserungen – gelegentlich auch hygienische – sind bei der Injektion des Thenars bei Thumb-in-palm-Deformität in der Regel gut und einfach zu erreichen (30, 31).

Fokale dystone Störungen im Gesicht- und Halsbereich

Fokale dystone Hyperaktivität kann bei Patienten mit CP analog zu den primären fokalen Dystonien des Erwachsenenalters behandelt werden. Bei zervikaler Dystonie (torticollis spasmodicus, andere Formen) und Dystonien des Gesichtes (Blepharospasmus, Meige-Syndrom) sind die entsprechenden Dosierungsrichtlinien und Injektionsempfehlungen der Fachgesellschaften und -literatur zu beachten (32). Aufgrund der Nähe zu vital relevanten muskulären Strukturen (Pharynx, Ösophagus, Zunge, Pleurakuppel) sollte der Einsatz von BoNT/A erfahrenen Anwendern/Zentren überlassen bleiben, die mit Injektionen in dieser Region vertraut sind.

Fazit

Zusammenfassend ist die Therapie mit BoNT/A ein hocheffektives Therapieverfahren zur Muskeltonussenkung bei Kindern und jugendlichen CP-Patienten mit spastischen oder dystonen Bewegungsstörungen. Auch wenn ein Nachweis funktioneller Langzeitverbesserungen in kontrollierten Studien noch unzureichend gezeigt wurde, ist die Tonussenkung ein zentraler Baustein der Behandlung der Bewegungsstörung bei CP und die Injektion von BoNT/A hierbei eine der wirksamsten und am besten untersuchten Interventionen.

Sialorrhoe

Übermäßiger Speichelfluss bei schwer betroffenen Patienten mit CP ist – besonders in den Wintermonaten – ein gesundheitlich hochrelevantes Problem. Flüssigkeitsverlust nach außen, Unterkühlung durch Nässe, Gefährdung durch Aspiration, Pflegeerschwerung und soziales Stigma sind nur fünf der vielen Aspekte, die eine effektive nebenwirkungsarme Therapie erforderlich machen (33). Lokal destruierende Maßnahmen sind in Anbetracht der Therapiealternative BoNT/A obsolet. Eine systemische anticholinerge Therapie ist auch mit systemischen anticholinergen Komplikationen (z. B. Obstipation, Sehstörungen, Herzrasen, Blasenstörungen und kognitiven Einbußen) behaftet und kann für diese Indikation nicht empfohlen werden. Die Injektion von BoNT/A in die Ohr- und Zungenspeicheldrüse hingegen ist praktisch nebenwirkungsfrei, einfach, schnell und hocheffektiv über Monate (34). Eine Therapieevaluation ist mithilfe von Fragebögen unproblematisch und valide (35).

Literatur

1. SCPE. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)*. Dev Med Child Neurol 2000; 42(12): 816–824.
2. SCPE. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. Dev Med Child Neurol 2002; 44(9): 633–640.
3. Cans C et al. Cerebral palsy registries. *Semin Pediatr Neurol* 2004; 11(1): 18–23.
4. Petrucci U, Weber PM, Krageloh-Mann I, SCPE obot. The reference and training manual of the SCPE (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe). *Neuropediatrics* 2004; 35: 63.
5. Palisano R et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 1997; 39(4): 214–223.
6. Eliasson AC et al. Development and reliability of a system to classify hand function in children with cerebral palsy: Manual Ability Classification System (MACS). AACPD, Orlando 2005.
7. Mall V et al. Evaluation of botulinum toxin A therapy in children with adductor spasm by gross motor function measure. J Child Neurol 2000; 15(4): 214–217.
8. Palisano RJ et al. Validation of a model of gross motor function for children with cerebral palsy. Phys Ther 2000; 80(10): 974–985.
9. Ostensjo S, Carlberg EB, Vollestad NK. Everyday

functioning in young children with cerebral palsy: functional skills, caregiver assistance, and modifications of the environment. Dev Med Child Neurol 2003; 45(9): 603–612.

10. Fietzek UM. Zerebralparese – Übersicht und interdisziplinäre Therapie. *Nervenheilkunde* 2007; 26(5): 396–404.
11. Haak P et al. Cerebral palsy and aging. Dev Med Child Neurol 2009; 51 Suppl 4: 16–23.
12. Koman LA et al. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial. J Pediatr Orthop 1994; 14(3): 299–303.
13. Heinen F et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. Eur J Paediatr Neurol 2010; 14(1): 45–66.
14. Dong M et al. SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. Science 2006; 312(5773): 592–596.
15. Schroeder AS et al. Muscle biopsy substantiates long-term MRI alterations one year after a single dose of botulinum toxin injected into the lateral gastrocnemius muscle of healthy volunteers. Mov Disord 2009; 24(10): 1494–1503.
16. Chin TY, Natrass GR, Selber P, Graham HK. 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 2005; 25(3): 286–291.
17. Berweck S, Schroeder AS, Fietzek UM, Heinen F. Sonography-guided injection of botulinum toxin in children with cerebral palsy. Lancet 2004; 363(9404): 249–250.
18. Lowe K, Novak I, Cusick A. Low-dose/high-concentration localized botulinum toxin A improves upper limb movement and function in children with hemiplegic cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2006; 48(3): 170–175.
19. Palisano RJ. Validity of goal attainment scaling in infants with motor delays. Phys Ther 1993; 73(10): 651–658.
20. Cardillo JE et al. Goal attainment scaling: applications, theory, and measurement. 1 ed. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Ass. Publishers 1994.
21. Desloovere K et al. A randomized study of combined botulinum toxin type A and casting in the ambulant child with cerebral palsy using objective outcome measures. Eur J Neurol 2001; 8 Suppl 5: 75–87.
22. Rodda J, Graham HK. Classification of gait patterns in spastic hemiplegia and spastic diplegia: a basis for a management algorithm. Eur J Neurol 2001; 8 Suppl 5: 98–108.
23. Koman LA et al. 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 2000; 20(1): 108–115.
24. Mall V et al. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Dev Med Child Neurol 2006; 48(1): 10–3.
25. Ubhi T et al. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. Arch Dis Child 2000; 83(6): 481–487.

26. Molenaers G, Desloovere K, Nijs J. The effect of an integrated BTA-A treatment on the gait pattern of children with CP. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43(suppl. 88): 4–5.
27. Graham HK et al. Does botulinum toxin a combined with bracing prevent hip displacement in children with cerebral palsy and „hips at risk“? A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90(1): 23–33.
28. Reeuwijk A, van Schie PE, Becher JG, Kwakkel G. Effects of botulinum toxin type A on upper limb function in children with cerebral palsy: a systematic review. *Clin Rehabil* 2006; 20(5): 375–387.
29. Russo RN et al. Upper-limb botulinum toxin A injection and occupational therapy in children with hemiplegic cerebral palsy identified from a population register: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007; 119(5): e1149–58.
30. Corry IS et al. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39(3): 185–193.
31. Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C. An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Pediatr* 2000; 137(3): 331–337.
32. Volkmann J et al. In: Diener HC et al. (Eds.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme 2008.
33. Heinen F. Siallorrhea in pediatric neurology – the long way from case series to clinical studies. *Neuropediatrics* 2008; 39(4): 195.
34. Jongerius PH et al. Botulinum toxin effect on salivary flow rate in children with cerebral palsy. *Neurology* 2004; 63(8): 1371–1375.
35. Reid SM, Johnson HM, Reddihough DS. The Drooling Impact Scale: a measure of the impact of drooling in children with developmental disabilities. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52(2): e23–28.