

# Botulinumtoksinbehandling af spastisk cerebral parese

Overlæge Lars Kjærsgård Hansen, overlæge Niels R. Wisbech Pedersen, overlæge Ian T. Westphall, fysioterapeut Lisbeth Torp Pedersen, fysioterapeut Hanne Jensen & fysioterapeut Anne Villads

Odense Universitetshospital, Pædiatrisk Afdeling, Ortopædkirurgisk Afdeling og Fysioterapiafdelingen, og Specialbørnehaven, Platanvej, Odense

## Resumé

**Introduktion:** Botulinumtoksin (btx)-behandling af børn med spastisk cerebral parese i underekstremiteterne i ambulant regi er vurderet. Vi har undersøgt effekten og forældrenes vurdering af samme.

**Materiale og metoder:** Treogtyve børn er blevet undersøgt prospektivt og konsekutivt. De blev behandlet for første gang. Børnene blev vurderet af fysioterapeuter. Der blev foretaget videooptagelse af gangfunktionen før behandling og 4-8 uger efter.

**Resultater:** Der var ingen målbar forbedring i gangfunktionen mht. hastighed eller skridtlængde. Vi fandt et signifikant fald i muskeltonus. Fysioterapeuternes samlede vurdering af behandlingseffekten var ingen/lille effekt hos 13 børn og nogen/stor effekt hos ni børn. Der var god overensstemmelse mellem fysioterapeuternes og forældrenes opfattelse af effekt. Forældrenes vurdering af effekten var i meget god overensstemmelse over tid.

**Diskussion:** Btx vurderes at have en plads i behandlingen af spastisk cerebral parese hos børn, men effektmåling bør optimeres i ganglaboratorium med digitaliseret ganganalyse.

Botulinumtoksin A (btx) har siden 1980 været brugt i behandlingen af spastisk cerebral parese (CP) og andre tilstande, hvor neuromuskulær blokade er hensigtsmæssig. Randomiserede, kontrollerede undersøgelser af btx til børn med dynamisk spidsfod i forbindelse med CP påviser effekt på tonusnedsættelse, gangmønster og i mindre grad ledbevægelighed, oftest ses effekten ved sammenligning med ortosebehandling [1-5]. I en Cochrane-analyse [6] finder man dog ikke stærk evidens for btx-effekt. Lægemiddelstyrelsens indikationer pr. februar 2002 [7] er bl.a.: dynamisk spidsfodsdeformitet pga. spasticitet hos gående patienter med CP fra toårsalderen. Ekspertkomiteer har givet anbefalinger bl.a. vedrørende dosering [8-13]. Btx indsprøjet i muskeltvæv bevirker en irreversibel præsynaptisk denervering i løbet af dage til uger. Nerveterminaler nydannes i løbet af 3-6 mdr., hvorved neurotransmissionen retableres. Gentagne behandlinger og behandlingsinterval under 4-5 mdr. indebærer en mindre risiko (<10%) for udvikling af btx-antistoffer og tab af effekt [11, 14], men der er også må-

lighed for en gradvis bedre effekt [11, 15]. Btx er også vist at være effektivt til behandling af CP med lokalisation i f.eks. adduktorer [16] og overekstremiteter [17]. Btx anvendes ideelt til patienter i alderen (1)-2-6 år, hvor kontrakturmomentet er mindre betydende; i modsætning til hos ældre børn, hvor operativ behandling kan være indiceret [8, 18, 19]. Målet for btx-behandling er at nedsætte tonus, bedre gangmønsteret og mindske risikoen for ledkontrakturer og dermed evt. udsætte tidspunktet for ortopædiske operationer. Btx-behandling må følges op af specifik fysioterapeutisk træning, ikke mindst af de behandlede musklers antagonist.

Formålet med dette arbejde er at beskrive afdelingens anvendelse af btx og redegøre for korttidsresultaterne samt for evt. forskelle i forældres og fagpersoners vurdering af effekten.

## Materiale og metoder

Prospektivt og konsekutivt er inkluderet alle børn med spastisk CP-afficerede underekstremiteter, som i perioden fra den 1. maj 2000 til den 1. november 2001 blev behandlet med btx (Botox) for første gang. Der er modtaget børn til vurdering, som ikke havde væsentlige kontrakturer og som primært var under otte år. Før behandlingen blev børnene vurderet af en neuropædiater. De blev undersøgt af fysioterapeuter og videofilmte i to planer, og hvis det var muligt, blev der beregnet skridtlængde og ganghastighed. Fysioterapeuterne målte spasticiteten ved modificeret Ashworth tonus scale, (0-5, hypotoni til rigiditet) samt ledbevægelighed. Ved »Botox-konference« blev der bl.a. forevist videooptagelser, sjældnere barnet selv, og der foregik en tværfaglig vurdering ved neuropædiater, ortopædkirurger, fysioterapeuter og ofte en neurokirurg. Her blev der lagt en individuel plan for omfang, art og tidsforløb af btx-behandling, ortosebrug og ortopædisk indgreb, og der blev overvejet evt. intratekal baclofen og rhizotomi. I 18-måneders-perioden blev 30 børn vurderet. Fireogtyve børn blev indstillet til btx-behandling. Forældrene til et barn fravalgte btx-behandling. Således blev 23 børn første-gangsbehandlet. Der var 15 drenge og otte piger med en medianalder på 4,8 år (2,0-10,9 år). Der var otte med hemiplegi, seks med diplegi, fire med triplegi og fem med tetraplegi. Seks af børnene havde været præmature med en gestationsalder på <30 uger. Tretten børn havde selvstændig gangfunktion.

Som lokalanæstetikum anvendtes ametokain (Ametop-creme) og til sedation midazolam (Dormicum) 0,5 mg/kg pr. os. Et barn var i generel anæstesi. Btx-behandlingen blev udført med median fire injektioner (2-10) pr. barn. Børnene vejede median 17,5 kg (10-32 kg). Der blev anvendt median

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

160 IE btx (80-270 IE) svarende til 9,5 IE pr. kg (3,7-12,7). Der blev behandlet median tre (1-8) muskler hos hvert barn. Forbruget af btx i forhold til vægt og antal muskler var således median 3,1 IE pr. kg  $\times$  muskel (1,6-5,3). Tretten børn blev behandlet bilateralt. Uafhængig heraf var de behandlede muskler: m. gastrocnemius: 18 patienter; mediale hamstrings: 13 patienter; m. soleus: otte patienter; m. adduktor longus: seks patienter; m. gracilis: tre patienter; laterale hamstrings, m. adduktor brevis og m. tibialis posterior hver hos én patient.

Reduktion af tonus blev registreret over det led, hvor effekten var størst. Undersøgelsen ved en fysioterapeut inkl. videooptagelse blev gentaget efter 4-8 uger. Fysioterapeuternes vurdering af den samlede effekt blev registreret. Forældrenes vurdering noteredes ved en efterfølgende ambulant kontrol og ved et struktureret telefoninterview efter median 14 mdr. (5-23 mdr.). Forældrene angav, hvorvidt den første behandling samlet set havde: 1) ingen effekt, 2) lille effekt, 3) nogen effekt eller 4) stor effekt. Der blev spurgt om behandlingen havde stået mål med forventningerne, og om lokalanæstesi/sedativa var acceptabel i forhold til generel anæstesi. Der blev planlagt genbehandling for 12 børn. Der er anvendt Wilcoxon matched-pairs signed ranks test for parrede observationer.

### Resultater

Median var tonusreduktionen efter btx-behandlingen  $\frac{1}{2}$  point (0-2) i den modificerede Ashworth-skala. Der fandtes et signifikant tonusfald ( $p < 0,0017$ ). Det var ikke muligt statistisk at påvise, at større dosis (IE pr. kg eller IE pr. kg  $\times$  muskel) gav større tonusreduktion. For de børn, hvor ganghastighed over 10 m og skridtlængde kunne måles, var der ingen ændring i forhold til før behandlingen. Den passive ledbevægelighed for de led, som var naboled til behandlede muskler, ændredes ikke. Der var to børn, som fik smerter i benene i 1-2 uger efter behandlingen, ellers registreredes der ikke bivirkninger. Hos 13 børn fandt fysioterapeuterne ingen eller lille effekt ved den samlede vurdering, og hos ni børn nogen eller stor effekt (Figur 1). Forældrenes vurdering ved deres tidlige og sene bedømmelse fremgår ligeledes af Figur 1. Forældrenes vurdering af behandlingseffekt ved de to tidsmæssigt forskudte vurderinger var i »meget god« overensstemmelse med en vægтет kappa-værdi på 0,85. Der fandtes »moderat god« enighed om

Fysioterapeut	Forældre (amb. kontrol)	Forældre (telefon)
Ingen: 3	Ingen: 4	Ingen: 5
Lille: 10	Lille: 5	Lille: 7
Nogen: 6	Nogen: 8	Nogen: 4
Stor: 3	Stor: 4	Stor: 6
Uoplyst: 1	Uoplyst: 2	Uoplyst: 1

Figur 1. Bedømmelse af samlet effekt ved: antal børn.

effekten, når fysioterapeuternes samlede vurdering blev stillet over for forældrenes tidlige vurdering (konsultation) med en kappa-værdi på 0,59. Den samme moderat gode enighed var til stede, når forældrenes sene vurdering (pr. telefon) blev sammenholdt med fysioterapeuternes vurdering, kappa-værdi på 0,51. På spørgsmålet om, hvorvidt behandlingen havde stået mål med forventningerne, svarede 64% nej. På spørgsmålet om, hvorvidt lokalanæstesi og sedativum var acceptabel, svarede 68% ja. Forældre til seks børn angav hhv. smerter (2), uro, psykisk opkøthed, stikkeskræk og rædsel hos børnene.

### Diskussion

Behandling af børn med CP har været genstand for diskussion. Videnskabelig evidens fra randomiserede, kontrollerede undersøgelser er ikke hyppig, til gengæld er udokumenterede behandlingsmåder talrige [18]. Forskellige skoler arbejder med stærkt intensiveret fysioterapi, dette øger dog ikke nødvendigvis udbyttet [20]. Vores opgørelse viser et ambulant regi til gennemførelse af btx-behandling af børn med CP, hvor de fleste forældre accepterer behandlingsmåden. Vi fandt i lighed med andre en tonusreduktion. Dog indfris forventningerne til behandlingseffekten ikke hos to tredjedele. Andelen, der genbehandles, var kun ca. 50%, hvilket tyder på, at effekten var beskeden hos mange. Det modsvarer ganske godt, at ca. halvdelen angav nogen/stor effekt af behandlingen. Forældrenes vurdering af behandlingens effekt er subjektiv, men en væsentlig parameter i forhold til patienttilfredshed. Vi fandt en god overensstemmelse mellem fysioterapeuters og forældres samlede effektvurdering; og der synes ikke at være holdpunkt for, at forældrene vurderer effekten urealistisk, f.eks. stiller den i et for positivt lys. Forældrene var i øvrigt ganske overensstemmende i deres egne tidsmæssigt forskudte effektvurderinger. Behandling af få muskler vil gøre det muligt at give en relativt høj dosis pr. muskel. Det er vigtigt, da den hidtil anbefalede højeste dosis btx på 12 IE pr. kg (total 300 IE) hyppigt nås. Vi brugte median 9,5 IE pr. kg. Det skal noteres, at Lægemedelstyrelsens anbefalede højeste dosis er 6 IE pr. kg, total 200 IE [7]. Andre kan anbefale op til 15-16 IE/kg, total 400 IE [9, 10]. Vi brugte median 3,1 IE pr. kg  $\times$  muskel; almindeligt anbefalet dosis i underekstremiteterne er 3-6 IE/kg  $\times$  muskel [8, 10]. Vi har således ikke udnyttet dosismulighederne maksimalt. Imidlertid fandt vi ikke i vort lille studie, at de, der fik højere dosis, også fik bedre effekt. Studiet er dog ikke egnet til at afgøre dette spørgsmål. Det er formentlig optimalt at maksimere dosis på få muskler, og samtidig ortosebehandle over et andet ledniveau ved betydende spasticitet over flere led. Vi fandt effekt på tonus; andre effektmål kunne imidlertid være bedre hygiejnemuligheder ved svær CP med adduktorspasme [16]. Vor undersøgelse er ikke velegnet til vurdering af dynamiske forhold ved afvikling af gang, fordi kun godt halvdelen af børnene var selvstændigt gående. Derudover er videooptagelse i to plan ikke velegnet til at objektivisere effekten på gangens dynamik.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Det er vores vurdering, at btx har en plads i behandlingen af spastisk CP hos børn. Resultaterne af vor ukontrollerede undersøgelse kan antyde, at ca. halvdelen af førstegangsbehandlede børn formentlig har haft et udbytte af behandlingen. Vort studie understreger vigtigheden af en optimeret monitorering af behandlingseffekten. En valid effektmonitorering kræver en dynamisk undersøgelse af både kinematik, dvs. kroppens bevægelse i rummet, og kinetik, dvs. beskrivelse af de kræfter der giver anledning til bevægelse, dvs. en computeriseret »ganganalyse«. En sådan ganganalyse er standard ved større internationale CP-centre og vil i de kommende år blive etableret i Danmark.

Korrespondance: *Lars Kjærsgård Hansen*, Pædiatrisk Afdeling H, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: lars.kjaersgaard@dadlnet.dk

Antaget: 26. marts 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Lektor, ph.d. *Lars Korsholm*, Forskningsenheden for Statistik, Syddansk Universitet, takkes for statistisk bistand.

**Litteratur**

1. Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MD et al. Double-blind study of Botulinum Toxin type A injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait Posture* 1999;10:1-9.
2. Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM et al. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomised prospective trial. *J Pediatr Orthop* 1998;18:304-11.
3. Ubhi T, Bhakta BB, Ives HL et al. Randomised double-blind placebo controlled trial of the effect of Botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2000;83:481-7.
4. Flett PJ, Stern LM, Waddy H et al. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 1999;35:71-7.
5. Kirshner J, Berweck S, Mall V et al. Botulinum toxin treatment in cerebral palsy: evidence for a new treatment option. *J Neurol* 2001;248:28-30.
6. Ade-Hall RH, Moore AP. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
7. Produktresumé for Botox 1-12. Lægemiddelstyrelsen 2002, februar.
8. Graham HK, Aoki KR, Autti-Rämö I et al. Recommendations for the use of Botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture* 2000;11:67-79.
9. Edgar TS. Clinical utility of Botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy: comprehensive review. *J Child Neurol* 2001;16:37-46.
10. www.wemove.org/spasticity/edition\_2,0/ april 2001.
11. Rasmussen LN. Botulinumtoksin. *Ugeskr Læger* 2000;162:6557-61.
12. Pedersen SA. Cerebral paresis og botulinumtoksin-behandling. *Ugeskr Læger* 2000;162:17-21.
13. Erdal J, Werdelin LM, Prytz S et al. Botulinumtoksin-behandling af patienter med oromandibulær dystoni. *Ugeskr Læger* 2000;162:6557-71.
14. Herrmann J, Mall V, Bigalke H et al. Secondary non-response due to development of neutralising antibodies to Botulinumtoxin A during treatment of children with cerebral palsy. *Neuropediatrics* 2000;31:333-4.
15. Garcia Ruiz PJ, Pascual pascual I, Sanchez Bernados V. Progressive response to Botulinum A toxin in cerebral palsy. *Eur J Neurol* 2000;7:191-3.
16. Mall V, Heinen F, Kirshner J et al. Evaluation of Botulinum toxin A therapy in children with adductor spasm by Gross Motor Function Measure. *J Child Neurol* 2000;15:214-7.
17. Fehlings D, Rang M, Glazier J et al. An evaluation of Botulinum A toxin injections to improve upper extremity function in children with cerebral palsy. *J Pediatr* 2000;137:331-7.
18. Patrick JH, Roberts AP, Cole GF. Therapeutic choices in the lokomotor management of the child with cerebral palsy – more luck than judgement? *Arch Dis Child* 2001;85:275-9.
19. McLaughlin J, Bjornson K, Temkin N et al. Selective dorsal rhizotomy: meta-analysis of three randomized controlled trials. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:17-25.
20. Bower E, Michell D, Burnett M et al. Randomized controlled trial of physiotherapy in 56 children with cerebral palsy followed for 18 months. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:4-15.

# Retspsykiatriske patienter i H:S

## Diagnoser, misbrug og kriminalitet

Ledende overlæge Peter Kramp &  
cand.stat. Gorm Gabrielsen

Justitsministeriet, Retspsykiatrisk Klinik, og  
Handelshøjskolen i København, Statistikgruppen

**Resumé**

**Introduktion:** I udenlandske undersøgelser har man vist, at skizofrene patienter relativt ofte begår kriminalitet, især voldskriminalitet. Formålet med denne undersøgelse er at belyse kriminalitet og diagnoser blandt retspsykiatriske patienter her i landet.

**Materiale og metoder:** Ved en tværnsnitsundersøgelse blev der indsamlet data om bl.a. kriminalitet, misbrug og diagnoser for samtlige 330 retspsykiatriske patienter i H:S. Materialet er analyseret med anvendelse af bl.a. logistiske regressionsanalyser.

**Resultater:** De retspsykiatriske patienter er ældre end andre kriminelle, og der er relativt mange kvinder. 73% af patienterne lider af skizofreni, og 84% har en diagnose i F20-spektret. 10% af samtlige skizofrene mænd i alderen 20-44 år i H:S er retspsykiatriske patienter. Retspsykiatriske patienter adskiller sig ikke fra kriminalforsorgens klientel, hvad angår omfanget af misbrug eller sammenhænge mellem kriminalitet og misbrug. Skizofrene patienter dømmes hyppigt for vold og især brandstiftelse.

**Diskussion:** Stadig flere skizofrene patienter begår personfarlig kriminalitet. Antallet af skizofrene, der dømmes for vold og brandstiftelse, er nu så stort, at en væsentlig reduktion ville kunne aflæses i kriminalstatistikken. Det konkluderes, at den voksende kriminalitet begået af skizofrene patienter påfører kriminalitetens ofre lidelser, koster samfundet resurser og stigmatiserer patienterne.