

ZDRAVLJENJE SPASTIČNOSTI - Z DOKAZI PODPRTA MEDICINA *SPASTICITY TREATMENT - EVIDENCE BASED MEDICINE*

asist. mag. Klemen Grabljevec, dr. med.

Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije - Soča, Ljubljana

Povzetek

V prispevku so opisane raziskave, ki preučujejo zdravljenje žariščne in generalizirane spastičnosti ter so prosto dostopne v bazi podatkov PUBMED in MEDLINE. Opisane so raziskave, ki opisujejo učinek mavčenja, aplikacije botulin toksina in intratekalnega baklofena. Zaradi majhnih vzorcev ima večina študij nizko kakovost dokazov in šibko jakost priporočil.

Ključne besede:

spastičnost, okvara zgornjega motoričnega nevrona, botulin toksin, intratekalni baklofen, z dokazi podprta medicina

Summary

Systematic search of PUBMED and MEDLINE was carried out on studies performed in the field of focal and generalised spasticity treatment. The described studies involve the use of casting, botulinum toxin and intrathecal baclofen. Due to small samples, most studies have low quality of evidence and weak level of recommendations.

Key words:

spasticity, upper motor neuron lesion, botulinum toxin, intrathecal baclofen, evidence based medicine

UVOD

Spastičnost je posledica okvare ali bolezni centralnega živčevja na nivoju možganov ali hrbtenjače. Opisujemo jo kot senzorično-motorični fenomen v okviru sindroma zgornjega motoričnega nevrona, za katerega so značilni hitrostno odvisni in prekomerno vzdražni tonični refleksi na nateg, kar klinično opazimo kot poudarjene tetivne reflekse. Spastičnost kot klinični fenomen lahko funkcijsko pomeni le manjšo neprijetnost, lahko pa povzroča izrazito oviranost na področju izvajanja dnevnih aktivnosti in sodelovanja v družbi. V literaturi opisana pogostost funkcionalno moteče spastičnosti pri bolnikih po poškodbi hrbtenjače znaša med 65 % in 78 % (1), med bolniki z multiplo sklerozo 85 % (2) in po možganski kapi 35 % (3). Dolgoročno lahko nezdravljena spastičnost povzroča sekundarne klinične zaplete, ki vodijo v dodatno težjo obolevnost in umrljivost (4). V nekaterih primerih je spastičnost funkcijsko koristna, saj lahko omogoča premikanje in presedanje. Odločitev o zdravljenju spastičnosti temelji na oceni njene funkcijske interakcije, stopnje izraženosti in razpršenosti. Različne vrste okvar zgornjega motoričnega nevrona (prečna poškodba hrbtenjače, demielinizacija, poškodbene ali hipoksične okvare možganskega tkiva) pogojujejo tudi različno patofiziološko osnovo nastanka spastičnosti, zato slednje ne moremo in ne smemo raziskovati ali zdraviti kot enotno entiteto.

Prispelo: 2. 3. 2010

Sprejeto: 3. 3. 2010

Generalizirano spastičnost običajno zdravimo z metodami nevrofizioterapije, ustrezno sedežno tehnologijo, pravilnim nameščanjem bolnika v antispastične položaje, nameščanjem ortoz, zdravljemem s tabletami in v primeru drugega neuspešnega zdravljenja s podkožno vstavljeno črpalko za intratekalno dovajanje baklofena. Žariščno in segmentno spastičnost zdravimo z lokalno aplikacijo fizikalnih agensov, z nameščanjem ortoz in z injiciranjem botulin toksina v posamezne spastične mišice. Injiciranje drugih topičnih sredstev za zdravljenje lokalne spastičnosti – etilnega alkohola, lokalnih anestetikov in fenola – pa se opušta. Pregled literature o učinkovitosti posameznih metod zdravljenja nam pove, da se le-ta delno nanaša na učinkovitost posamezne terapije, delno pa na učinek različnih terapij na spastičnost pri posameznih okvarah. V prispevku je opisan pregled dostopne literature o učinkovitosti najbolj razširjenih metod, ki jih uporabljamo pri zdravljenju spastičnosti v Sloveniji.

ZDRAVLJENJE ŽARIŠČNE IN SEGMENTNE SPASTIČNOSTI

Vpliv nameščanja udov v antispastične položaje

Prilagodljivost mišičnega tkiva je znan pojav, ki se v medicini najpogosteje neugodno izkaže kot atrofija in krajšanje mišic ob imobilizaciji uda. Skrajšanje dolžine mišice je povezano

z zmanjšanjem števila sarkomer, imobilizacija uda s podaljšanjem mišice pa povzroči povečano število sarkomer v miocitih (5). Skrajšanje dolžine mišice privede do povečane vzdražljivosti mišičnih vreten, kar povzroči dodatno povečano krčljivost mišice (6). Omenjena dejstva podpirajo teorijo o vplivu imobilizacije in mavčenja uda na preprečevanje razvoja spastičnosti in posledičnih kontraktur.

Pregled literature omenjenega področja prikaže odsotnost randomiziranih kontroliranih poizkusov.

Kohortna študija **Singerja in sod.** (7) z desetimi odraslimi osebami v subakutnem obdobju (2-6 mesecev) po možganski poškodbi je preverjala učinek serijskega mavčenja stopala z ekvinovarusno deformacijo na tedenske presledke do doseženih 10° dorzalne fleksije stopala ali do prekinitve napredka po treh zaporednih meritvah. Merilo izida je bila goniometrična analiza, navor ob pasivnem gibu in površinska EMG aktivnost nad mišico soleus in tibialis anterior. Zaključek študije je prikazal statistično značilno izboljšanje na vseh treh področjih merjenega izida. Analiza evidence te kohortne študije ni navedena v dostopni literaturi, a zaradi majhnega vzorca brez opisa homogenosti, kakovost njenih dokazov ocenjujemo nizko, s šibko jakostjo priporočila.

Skupina istega avtorja (8) je preučevala učinek serijskega mavčenja na sposobnost samostojnega premeščanja pri osebah v post-akutnem obdobju po možganski poškodbi. Sposobnost premeščanja in opis te aktivnosti v študiji je nejasno opisan, ravno tako ni povsem jasno opisan vpliv drugih rehabilitacijskih intervencij na sposobnost samostojnega premeščanja. Od 16 preiskovancev jih je 13 po povprečno 52 dneh rehabilitacije ob serijskem mavčenju doseglo sposobnost samostojnega transferja. Analiza evidence te kohortne študije ni navedena v dostopni literaturi, a zaradi majhnega vzorca in odsotnega opisa sočasnega vpliva drugih intervencij, kakovost njenih dokazov ocenjujemo nizko, s šibko jakostjo priporočila.

Kohortna študija **Childersa in sod.** (9) je preučevala spremembo indeksa vibracijske inhibicije na 10 osebah po ishemični ali hemoragični možganski kapi. Indeks vibracijske inhibicije je sicer klinično potrjeno merilo spastičnosti (10) in pomeni razmerje med amplitudama H-vala med stimulacijo mišice z vibracijo in amplitudo H-vala brez nje. Rezultati študije so potrdili znižan indeks vibracijske stimulacije upogibalk zapestja po enem tednu mavčenja zapestja v prvem do tretjem dnevu po odstranitvi mavca. Četrty dan po odstranitvi je indeks vibracijske inhibicije znova porasel. Analiza evidence te kohortne študije ni navedena v dostopni literaturi, a zaradi majhnega vzorca, nenatančnega opisa metode in ker ni opisa sočasnega vpliva drugih intervencij, kakovost njenih dokazov ocenjujemo nizko, s šibko jakostjo priporočila.

Randomiziran kontrolni poizkus **Pohla in sod.** (11) s 105 preiskovanci s spastičnostjo cerebralnega izvora različnih etiologij je preučeval vpliv časovnega intervala med menja-

vo mavcev na obseg gibljivosti sklepov in število zapletov. Prvi skupini preiskovancev so mavec menjali na 1-4 dni in drugi skupini na 5-7 dni. Med skupinama v zaključku niso ugotovili značilne razlike v obsegu gibljivosti, a je bilo v skupini, kjer so mavec menjali redkeje, več zapletov v smislu poškodb kožnega pokrova. Analiza evidence tega poizkusa ni navedena v dostopni literaturi. Kakovost dokazov te dobro zastavljene randomizirane kontrolirane študije zaradi relativno preprostih instrumentov merjenja in nejasno opisanega vzorčenja (delež enakih etiologij v obeh skupinah ni opisan) ocenjujemo kot srednjo s šibko jakostjo priporočil.

Vse opisane študije so prikazale ugoden učinek serijskega mavčenja udov na položaj sklepov in obseg gibljivosti ter delno tudi na funkcionalno stanje. Zaradi majhnega vzorca v vseh študijah, pa kakovost dokazov iz teh študij razumemo kot relativno nizke s šibko jakostjo priporočil.

Vpliv aplikacije botulin toksina (A) na zdravljenje spastičnosti pri odraslih

Injiciranje botulin nevrotoksina v spastične mišice je splošno sprejeta in klinično uveljavljena metoda zdravljenja žariščne in segmentne spastičnosti. Botulin nevrotoksin je dvo-verižni protein in del kompleksnejšega toksina – produkta bakterije *Clostridium botulinum* z visoko specifičnostjo za vezavo na holinergične receptorje. Po injiciranju v mišico se molekula toksina internalizira v vezikularnih partiklih in cepi proteine potrebne za spajanje (fuzijo) veziklov (SNARE kompleks). Preko tega delovanja zavira oz. preprečuje sproščanje acetilholina v področje živčno-mišičnega stika in povzroča začasno in od doze odvisno paralizo mišice. (12). Deluje tudi na intrafuzalna vlakna in s tem zmanjšuje aferentni vpliv impulzov iz mišice (13). Morebitni centralni učinki botulin nevrotoksina še niso povsem raziskani, saj je centripetalna migracija z retrogradnim aksonalnim transportom zelo počasna, molekula pa zaradi velikosti vsekakor ne prehaja krvno-možganske bariere (12, 13).

Leta 2009 je Evropska skupina za pripravo konsenza o uporabi botulin toksina tipa A za zdravljenje spastičnosti pri odraslih (14) objavila priporočila za uporabo botulin nevrotoksina in pregled literature z analizo evidence.

Pregled literature o učinkovitosti zdravljenja s spastičnosti z botulin nevrotoksinom v zadnjih šestih letih prikaže dve metaanalizi, 18 randomiziranih kontroliranih poizkusov in dve nerandomizirani študiji.

Bakheit s sod. je v dveh randomiziranih kontroliranih poskusih (15, 16) preveril učinkovitost treh različnih skupnih doz botulin nevrotoksina (Dysport; 500, 1.000 in 1.500 i.e.) na spastičnost m. biceps ter upogibalk zapestja in prstov pri bolnikih po možganski kapi. Poskusi so potrdili značilno znižanje tonusa vseh omenjenih mišic zgornjega uda ob vseh dozah in znižanje tonusa štiri tedne po aplikaciji skupne doze

1.000 i.e., merjeno z modificirano Ashwortovo lestvico. V pregledni literaturi je kakovost dokazov obeh študij ocenjena kot visoka z močno jakostjo priporočil.

Randomiziran s placebom kontroliran dvojno slep poskus **Bhakte in sod.** (17) na bolnikih po možganski kapi je potrdil značilno znižanje tonusa fleksorjev prstov šest tednov po aplikaciji 1.000 i.e. Dysporta. V pregledni literaturi je kakovost dokazov te študije ocenjena kot visoka z močno jakostjo priporočil.

Randomiziran kontroliran poskus **Brashearja in sod.** (18) na bolnikih po možganski kapi je potrdil značilno znižanje tonusa fleksorjev zapestja, prstov in palca po aplikaciji 200-240 i.e. Botoxa 12. teden po aplikaciji. V pregledni literaturi je kakovost dokazov te študije ocenjena kot visoka z močno jakostjo priporočil.

Randomiziran s placebom kontroliran dvojno slep poizkus poskus **Barbauda in sod.** (19) na bolnikih po možganski kapi in po možganski poškodbi je potrdil značilno znižanje tonusa plantarnih fleksorjev in invertorjev stopala, ter izboljšano aktivno dorzifleksijo stopala po aplikaciji 1.000 i.e. Dysporta tri mesece po aplikaciji. V pregledni literaturi je kakovost dokazov te študije ocenjena kot visoka z močno jakostjo priporočil.

Randomiziran, multicentričen, s placebom kontroliran, dvojno slep poskus **Childersa in sod.** (20) na bolnikih po možganski kapi je potrdil učinkovitost Botoxa na fleksorje komolca in zapestja, merjeno z modificirano Ashwortovo lestvico 1, 3, 6 in 9 tednov po aplikaciji v primerjavi s placebom ter 1 in 3 tedne po aplikaciji v fleksorje prstov. Poskus ni potrdil izboljšane funkcije v dnevni aktivnosti in zadovoljstva z življenjem, merjeno s FIM lestvico in SF-36 lestvico. V pregledni literaturi je kakovost dokazov te študije ocenjena kot visoka z močno jakostjo priporočil.

Dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija z izenačenimi skupinami **Grazka in sod.** (21) na heterogeni skupini bolnikov z okvaro ČZS je potrdila znižanje tonusa za dve oceni po modificirani Ashwortovi lestvici dva tedna po aplikaciji v različne spastične mišice. V pregledni literaturi je kakovost dokazov te študije ocenjena kot nizka s šibko jakostjo priporočil.

Randomiziran s placebom kontroliran dvojno slep poizkus poskus **Hesseja in sod.** (22) na bolnikih po možganski kapi, je potrdil večjo učinkovitost kombinacije aplikacije 1.000 i.e. Dysporta v upogibalke komolca, zapestja in prstov in električne stimulacije, v primerjavi z aplikacijo Dysporta brez stimulacije. V pregledni literaturi je kakovost dokazov te študije, predvsem zaradi majhnega vzorca (24 oseb) ocenjena kot nizka s šibko jakostjo priporočil.

Hyman s sod. (23) je v prospektivnem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim poskusu preveril

učinek doz 500 i.e., 1000 i.e. in 1500 i.e. Dysporta v mišice adduktorjev obeh stegen pri osebah z multiplo sklerozo. Pri vseh treh dozah je prišlo do znižanja tonusa mišic adduktorjev stegen in manjšega števila krčev. Le pri dozi 1500 i.e. je prišlo do izboljšanja stanja pri izvajanju higiene. Pri dozi 1500 i.e. je bilo opisanih več stranskih učinkov. V pregledni literaturi je kakovost dokazov te študije ocenjena kot srednja z močno jakostjo priporočil.

Randomizirana, dvojno slepa študija **Kirazlija in sod.** (24) je primerjala učinek aplikacije 400 enot Dysporta v plantarne fleksije stopala z aplikacijo 3 ml 5% fenola (blok n. tibialisa). V obeh skupinah je prišlo do značilnega znižanja tonusa plantarnih fleksorjev. Sprememba po modificirani Ashwortovi lestvici je bila bolj izražena v skupini z apliciranim Dysportom po dveh in štirih tednih, po osmih in 12 tednih pa ni bilo značilne razlike med skupinama. Trajanje stopalnega klonusa, merjenega elektromiografsko je bilo po dveh in štirih tednih krajše v skupini z apliciranim Dysportom. V pregledni literaturi je kakovost dokazov te študije ocenjena kot nizka z močno jakostjo priporočil.

Randomizirana dvojno slepa študija **Mancinija in sod** (25) je preučila vpliv treh različnih doz Botoxa (170 i.e., 320 i.e. in 540 i.e.) na spastičnost mišic spodnjih udov. V vseh treh skupinah je prišlo do izboljšanja, merjenega z modificirano Ashwortovo lestvico, trajanjem stopalnega klonusa, analizo hoje in VAS-10 bolečinsko lestvico. Skupina z najvišjo dozo je imela najdaljše trajanje kliničnega učinka, a je bilo v tej skupini tudi največ stranskih učinkov. Avtorji zaključujejo, da je doza 320 i.e. Botoxa, razpršenih med 3-5 mišic spodnjega uda, doza Botoxa, ki zagotovi dober in podaljšan kliničen učinek brez pomembnih stranskih učinkov. V pregledni literaturi je kakovost dokazov te študije ocenjena kot srednja z močno jakostjo priporočil.

Randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani poskus **Marca in sod.** (26) je potrdil učinkovitost aplikacije botulin toksina tip A v *m. pectoralis major* na jakost bolečine v rami bolnikov s spastično hemiparezo po možganski kapi. V pregledni literaturi je kakovost dokazov te študije ocenjena kot zelo nizka s šibko jakostjo priporočil.

Dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani poskus **Pittocka in sod.** (27) na bolnikih po možganski kapi, je preveril učinek različnih doz Dysporta (500 i.e., 1000 i.e. in 1500 i.e.) na spastičnost plantifleksorjev stopala, test hoje dveh minut in uporabo pripomočkov za hojo. Prehojena razdalja se je povečala v vseh skupinah, vključno s kontrolno in med njimi ni bilo značilnih razlik. Vse doze Dysporta so zmanjšale spastičnost plantifleksorjev v primerjavi s placebom v 4., 8. in 12. tednu po aplikaciji, le doza 500 i.e. ni povzročila značilnega zmanjšanja. V pregledni literaturi je kakovost dokazov te študije ocenjena kot srednja z močno jakostjo priporočil.

Richardson in sod (28) je v prospektivni, dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji na bolnikih

z različnimi okvarami zgornjega motoričnega nevrona preveril učinek z EMG vodeno aplikacijo botulin toksina na spastičnost zgornjih udov po 3., 6., 9. in 12. tednu. Učinek na spastičnost, merjeno z Ashwortovo lestvico, obseg pasivne gibljivosti in ocena po Rivermead lestvici za spodnje ude je bil značilno ves čas večji kot v kontrolni skupini in se ni zmanjšal do 12. tedna po aplikaciji. Subjektivna ocena težav zaradi spastičnosti je bila značilno boljša kot v kontrolni skupini le v 3. in 6. tednu v primerjavi s kontrolno skupino. V pregledni literaturi je kakovost dokazov te študije ocenjena kot nizka z močno jakostjo priporočil.

Simpson in sod. (29) je v randomizirani, dvojno slepi in s placebom kontrolirani študiji preveril učinek različnih doz (75 i.e., 150 i.e., 300 i.e.) Botoxa na spastičnost zgornjih udov pri bolnikih po možganski kapi dva, štiri in šest tednov po aplikaciji. V zaključku je le skupina, ki je prejela najvišjo dozo ves čas testiranja imela značilno nižji mišični tonus, merjen z Ashwortovo lestvico ter značilno boljši izid vprašalnika »Globalna ocena učinka« s strani zdravnikov in preiskovancev kot placebo skupina. V pregledni literaturi je kakovost dokazov te študije ocenjena kot nizka s šibko jakostjo priporočil.

Smith in sod (30) je v dvojno slepi, randomizirani in s placebom kontrolirani študiji na bolnikih po možganski kapi in po možganski poškodbi preveril učinek Dysporta na spastičnost zgornjih udov v šestem in 12. tednu po aplikaciji. Rezultati v študijski skupini so potrdili značilno boljši učinek treh različnih doz Dysporta (500 i.e., 1000 i.e., 1500 i.e.) na zmanjšanje tonus in večjo gibljivost fleksorjev prstov in zapestja, čas oblačenja zgornjega dela, Frenchayev test roke in vprašalnik »Globalna ocena učinka« s strani bolnikov. Učinek doze 1500 i.e. Dysporta na opisane parametre je bil značilno večji po šestih tednih, a nič več po dvanajstih tednih. Pomembno sporočilo te študije je, da večja doza botulin toksina ne podaljša čas učinkovanja. Zaradi nizkega števila preiskovancev ima ta sicer dobro zastavljena študija nizko kakovost dokazov s šibko jakostjo priporočil.

Snow in sod. (31) je v dvojno slepi randomizirani s placebom kontrolirani študiji preveril učinek 400 i.e. Botoxa na adduktorne mišice stegen pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so se lahko gibali le z vozičkom ali pa se sploh niso mogli gibati. Šest tednov po aplikaciji so vsi bolniki imeli značilno znižan tonus adduktorjev, nega pa je bila značilno lažja kot v kontrolni skupini. Zaradi nizkega števila preiskovancev (devet) ima ta študija zelo nizko kakovost dokazov s šibko jakostjo priporočil.

Suputtitada in Suwanwela (32) sta v dvojno slepi, randomizirani in s placebom kontrolirani študiji preverila najnižjo učinkovito dozo Dysporta (350 i.e., 500 i.e. in 1000 i.e.) na spastičnost zgornjega uda pri bolnikih po različnih okvarah zgornjega motoričnega nevrona. Učinek so preverjali z modificirano Ashwortovo lestvico (MAS), s testom za roko Action Research, Barthelovim indeksom in vidno analogno

bolečinsko lestvico (VAS). Vse aplicirane doze so značilno znižale rezultat po MAS in VAS lestvici v primerjavi s kontrolno skupino. Najboljši funkcionalni izid je bil dosežen z dozo 500 i.e., osmi teden po aplikaciji. Doza 1000 i.e. je povzročila resno oslabelelost mišic roke, kar je povzročilo prekinitev študije v tej skupini. Zaradi heterogenosti populacije in majhnega vzorca v skupini s 1000 i.e. Dysporta je kakovost dokazov te študije ocenjena kot nizka s šibko jakostjo priporočil.

Verplancke in sod. (33) je v delno randomizirani, dvojno slepi in s placebom kontrolirani študiji na bolnikih v zgodnjem obdobju po hudi možganski poškodbi primerjal učinek regularne dnevne fizikalne terapije ter mavčenja in aplikacije placeba ali 200 i.e. Botoxa v mišico gastrocnemius in soleus na spastičnost plantifleksorjev stopala. Študijski skupini, kjer so namestili mavec, sta imeli značilno boljšo pasivno gibljivost dorzifleksije stopala v primerjavi s kontrolno skupino, med njima pa značilne razlike ni bilo, enako velja za oceno tonusa po modificirani Ashwortovi lestvici. Skupina, ki je imela nameščen mavec in apliciran Botox, je imela značilno boljši izid kot kontrolna skupina na Glasgowski lestvici izida, skupina brez Botoxa pa ne. Ta študija potrjuje učinkovitost mavčenja pri preprečevanju ekvino-varusne deformacije stopal po hudi možganski poškodbi, medtem ko učinek botulin toksina ni bil potrjen. Kakovost dokazov te študije nanašajoč se na uporabo mavčenja je visoka, nanašajoč na dodatno aplikacijo Botoxa pa nizka z močno jakostjo priporočil.

Cardoso in sodelavci (34) je v metaanalizi petih randomiziranih in kontroliranih študij potrdil varnost in učinkovitost botulin toksina tip A za zdravljenje spastičnosti zgornjega uda po možganski kapi v primerjavi s placebom. Izboljšanje kakovosti življenja ob zdravljenju z botulin toksinom je verjetno, ni pa potrjeno. Kakovost dokazov za varnost in učinkovitost botulin toksina tipa A v tej metaanalizi je visoka, za vpliv na kakovost življenja pa nizka do zelo nizka. Poudariti velja, da je članek objavljen v angleškem jeziku, vendar v reviji brazilskega nevrološkega združenja, za katerega podatek o faktorju vpliva (IF) ni dosegljiv, t. i. faktor vpliva članka (»article influence score«, ki je primerljiv z IF) pa znaša 0,07 za leto 2007 (<http://www.eigenfactor.com/>).

Francis in sod. (35) je v metaanalizi dveh randomiziranih kontroliranih študij potrdil povezavo med znižanjem spastičnosti in izboljšano funkcijo zgornjega uda po aplikaciji botulin toksina tipa A (Dysport) v dozi 500 i.e. in 1000 i.e. pri bolnikih po možganski kapi. Metaanaliza je bila narejena pred objavo študije Suputtitada in Suwanwela (60), ki je nakazala negativen vpliv doze 1000 i.e. Dysporta na funkcijo zgornjega uda po možganski kapi. V razkritju interesov v tem članku je objavljeno, da je prvi avtor zaposlen v farmacevtskem podjetju, ki proizvaja botulin toksin, uporabljen v obeh analiziranih študijah in tudi ostali avtorji članka so finančno povezani s tem podjetjem.

Opisane študije so prikazale pozitiven učinek botulin toksina na znižanje spastičnosti v mišicah zgornjih in spodnjih udov. Učinkovita skupna doza Dysporta za spodnji ud v značilnem ekvivarusnem vzorcu je 1.000 i.e. in za mišice upogibalke komolca zapestja in prstov zgornjega uda 500 i.e. Višja doza, aplicirana v mišice spodnjega uda, ne povzroči pomembno večjega ali daljšega učinka. Doza, višja od 500 i.e. Dysporta, aplicirana v mišice zgornjega uda lahko povzroči pomembno oslabelelost mišic in zmanjšanje funkcije roke. Kombinacija injiciranja botulin toksina v spastične plantifleksorje stopala in mavčenja je učinkovitejša od samo navčenja ali samo injiciranja botulin toksina.

Vpliv aplikacije botulin toksina (A) na spastičnost zgornjih in spodnjih udov pri otrocih s cerebralno paralizo

Zdravljenje z injiciranjem botulin nevrotoksina je sprejeta in preverjena klinična metoda za področje spastičnosti pri otrocih s cerebralno paralizo. V podatkovnih zbirkah MEDLINE in PUBMED smo izbrali članke, ki opisujejo randomizirane kontrolirane poskuse in sistematične preglede večih randomiziranih kontroliranih študij, ki preučujejo učinek botulin toksina na zgornje ude in sistematične preglede ter meta analize, ki preučujejo učinek na spodnje ude.

Corry s sodelavci (36) je v randomizirani, dvojno slepi in s placebom kontrolirani študiji potrdil značilno znižanje tonusa fleksorjev zapestja po dveh in 12 tednih, a le po dveh tednih v fleksorjih komolca v primerjavi s kontrolno skupino. Tonus fleksorjev palca se po aplikaciji ni značilno razlikoval od kontrolne skupine. Aktivna gibljivost komolca in zapestja je bila v študijski značilno boljša le drugi teden po aplikaciji, 12. teden pa ne več. Kljub temu so bolniki in starši ugodno ocenili vpliv na funkcijo roke po drugem in 12. tednu.

Fehlings s sod. (37) v randomizirani in dvojno slepi študiji ni potrdil značilne razlike v znižanju tonusa med skupino, ki je prejela botulin toksin in imela delovno-terapevtsko obravnavo in skupino, ki je imela le delovno-terapevtsko obravnavo. Skupina, ki je imela obe vrsti terapije je imela glede na vprašalnik PEDI in QUEST boljši izid kot skupina, ki je imela le delovno-terapevtsko obravnavo.

Speth s sod. (38) je v enojno slepi, randomizirani in kontrolirani študiji potrdil boljšo aktivno gibljivost in manjši tonus fleksorjev zapestja po aplikaciji botulin toksina, v funkcijskem izidu merjenem s vprašalnikom PEDI in testom devetih lukenj pa ni bilo značilne razlike s kontrolno skupino.

Love s sod. (39) je v enojno slepi, randomizirani in kontrolirani študiji potrdil znižan tonus in boljšo funkcijo zgornjega uda v skupini, ki je imela v delovni terapiji dodano terapijo z botulin toksinom v primerjavi s kontrolno skupino, ki je

ob delovni terapiji prejela placebo, spremljano po enem, treh in šestih mesecih.

Wallen s sod. (40) je v enojno slepi, randomizirani in kontrolirani študiji potrdil značilno znižan tonus in izboljšano funkcijo roke v skupini, ki je prejela botulin toksin in delovno terapijo, v primerjavi s skupinami, ki so prejel samo botulin toksin, samo delovno terapijo oz. niso imele nobene obravnave.

Russo s sod. (41) je v enojno slepi randomizirani in kontrolirani študiji potrdil značilno nižji tonus in boljšo funkcijo roke po treh mesecih v skupini, ki je prejela botulin toksin in delovno terapijo, kot v skupini, ki je imela le delovno-terapevtsko obravnavo.

Vse opisane študije so randomizirane in kontrolirane, vendar le ena s placebom, kar je razumljivo, zaradi občutljivosti etičnega vprašanja. Nobena študija nima visoke kakovosti dokazov in le študija Fehlingsa in sod. ima srednjo kakovost dokazov.

Sistematični pregledi več omenjenih študij, zdravljenja spastičnosti zgornjih udov z botulin toksinom pri otrocih s cerebralno paralizo niso podprli s prepričljivimi dokazi: **Wasiak s sod.** (42) je opravil pregled dveh študij (36, 37) in ocenil podatke kot nezadostne, učinek terapije pa kot nedokazan. **Garces s sod.** (43) je eno leto kasneje ponovil pregled obeh študij in prišel do enakih zaključkov. **Reeuwijk s sod.** (44) je obema študijama priključil še tretjo randomizirano in kontrolirano (38) ter devet nekontroliranih študij. Podatke o kratko- in dolgotrajnem učinku botulin toksina na znižanje tonusa, izboljšanje gibljivosti in izboljšanje funkcije zgornjega uda je opisal kot nezadostne in učinek terapije kot nedokazan. **Park in Rha** (45) sta pregledala štiri študije (36-39) in podatke ocenila kot nezadostne in terapijo možno učinkovito za znižanje tonusa in nedokazan učinek terapije na izboljšanje funkcije. **Simpson s sod.** (46) je ponovil pregled treh študij (36-38) in terapijo ocenil kot verjetno učinkovito.

Pregled randomiziranih in kontroliranih študij, ki preučujejo učinek botulin toksina na spastičnost spodnjih udov pri otrocih s cerebralno paralizo je obsežen, zato so v tabeli 1 podane le ključne informacije o študijah, v tabeli 2 pa seznam sistematičnih pregledov in metaanalize tega področja.

Zdravljenje spastičnosti s podkožno vstavljenim črpalko za intratekalno dovajanje baklofena

Pri nekaterih bolnikih z okvaro v področju osrednjega živčnega sistema, generalizirane spastičnosti ne zmoremo obvladati s konvencionalnim zdravljenjem z zdravili in metodami fizikalne terapije. Zdravljenje z dovajanjem intratekalnega baklofena z metodo podkožno vstavljene črpalke, predstavlja

Tabela 1: Pregled študij, ki so preučevale učinek botulin toksina na spastičnost spodnjih udov pri otrocih s cerebralno paralizo

Avtor	Oblika	Metode	Število štud: kontr: starost	Opazovani izid	Rezultati
Koman in sod (47)	RKP, DS, PK	BoTX-A vs. placebo	12 6 : 6	Ocena zdravnika, dinamometrija, fizioterapevtska ocena, ocena staršev	Neznačilno izboljšanje na področju hoje
Conry in sod (48)	RKP ES	BoTX-A vs. mavčenje	20 10:10	Ocena zdravnika, Ashwortova lestvica, Pasivni obseg gibljivosti, Analiza hoje	Značilno izboljšanje vzorca hoje, obsega gibljivosti in tonusa v obeh skupinah, a brez značilne razlike.
Flett in sod (49)	RKP ES	BoTX-A vs. mavčenje	20 10:10 2 – 8 let	Ocena zdravnika, Mod. AS, GMFM, goniometrija	Ni značilne razlike med skupinama na področju tonusa, obsega gibljivosti in hoje
Sutherland in sod (50)	RKP DS PK	BoTX-A vs. placebo	20 10:10 2 – 16 let	Pasivni obseg gibljivosti, Analiza hoje	Značilno večje izboljšanje gibljivosti in hoje v BoTX-A skupini
Ubhi in sod (51)	RKP DS PK	BoTX-A vs. placebo	40 22:18 2 – 16 let	Analiza hoje GMFM PCI	Značilno večje izboljšanje hoje v BoTX-A skupini. Ni značilne razlike med skupinami v obsegu gibljivosti
Koman in sod (52)	RKT DS PK	BoTX-A vs. placebo	114 56:58 2 – 16 let	Analiza hoje, ocena zdravnika, goniometrija	Značilno večje izboljšanje hoje in aktivne gibljivosti v BoTX-A skupini. Ni značilne razlike med skupinami v obsegu pasivne gibljivosti
Baker in sod (53)	RKT DS PK	BoTX-A doza vs. placebo	126 95:31 2 – 9 let	Goniometrija, GMFM	Značilno večja pasivna gibljivost po 4 tednih (ne po 16 tednih) v BoTX-A skupini. Med skupinama ni značilne razlike v GMFM po 4 in 16 tednih. Najbolj učinkovita doza je bila 20 IE/kg.
Love in sod (54)	RKT Enaki pari	BoTX-A vs. placebo	24 12:12 3 – 13 let	GMFM Mod. AS	Značilna razlika med skupinama v korist BoTX-A na področju tonusa in grobe motorike.
Boyd in sod (55)	RKP ES	BoTX-A z abdukc. mavcem vs. običajna praksa	39 19:20 1 – 4 leta	Mod. AS GMFM	Ni značilne razlike med skupinama na področju grobe motorike.
Bjornson in sod (56)	RKT DS PK	BoTX-A vs. placebo	33 17:16 3 – 12 let	GMFM AS EMG COPM GAS	Značilna razlika v izboljšanju v korist BoTX-A skupine na področju tonusa, obsega gibljivosti in grobe motorike.
Scholtes in sod (57)	RKP ES	BoTX-A s strnjeno obravnavo vs. običajna praksa	47 23:24 3 – 12 let	Goniometrija, Dolžina mišice, Analiza hoje	Značilna razlika v izboljšanju v korist skupine BoTX-A s strnjeno obravnavo na vseh področjih
Detremble-ur in sod (58)	RKP ES	ES po BoTX-A vs. samo BoTX-A	12 6:6 4 – 6 let	Analiza hoje, Goniometrija, Ocena zdravnika, Mod. AS	ES in BoTX-A ni bolj učinkovita metoda kot samo BoTX-A
Bottos in sod (59)	RKP ES	Mavčenje po BoTX vs. samo BoTX-A	10 5:5 4 – 11 let	AS Obseg gibljivosti GMFM Analiza hoje	Mavčenje in BoTX-A je bolj učinkovita metoda kot samo BoTX-A na znižanje tonusa in izboljšanje hoje.
Ackman in sod (60)	RKP ES	Mavčenje po BoTX vs. Mavčenje po placebo vs. samo BoTX-A	39 12:14:13 4 – 14 let	AS GMFM	Mavčenje in BoTX-A je bolj učinkovita metoda kot samo mavčenje na znižanje tonusa in izboljšanje hoje. Samo BoTX-A ni izboljšal nobenega opazovanega izida.
Mall in sod (61)	RKP DS PK	BoTX-A vs. placebo	61 33:28 2 – 10 let	Razdalja med koleni v abdukciji AS GAS	Značilna razlika na vseh področjih v korist BoTX-A

ES: enojno slepa študija; DS: dvojno slepa študija; RKP: randomizirani kontrolirani poskus; PK: s placebom kontrolirani poskus; BoTX: Botulin toksin; AS: Ashworthova lestvica; GMFM: Gross motor function measure; EMG: elektromiografija; COPM: Kanadski test ocenjevanja težav pri izvedbi namenskih aktivnosti; GAS: Goal attainment for spasticity score; PCI: physiological cost index.

Tabela 2: Pregled metaanaliz študij, ki so preučevale učinke botulin toksina na spastičnost spodnjih udov pri otrocih s cerebralno paralizo

Avtor	Oblika	Vključene študije	Zaključek
Ade-Hall in Moore (62)	Sistematični pregled	3 RKP	Šibka moč dokazov za učinkovitost terapije, statistično ni značilno, da je terapija učinkovita
Boyd in Hays (63)	Sistematični pregled in meta analiza	10 RKP in 7 prospektivnih kohortnih študij	Značilno izboljšanje po terapiji, terapija je verjetno učinkovita
Garces in sod (43)	Sistematični pregled	13 RKP	Značilno izboljšanje po terapiji, terapija je verjetno učinkovita
Cardoso in sod (64)	Sistematični pregled in meta analiza	6 RKP	Značilno izboljšanje po terapiji, terapija je verjetno učinkovita
Lannin s sod (65)	Sistematični pregled (primerjava BoTX-A in dodatnih terapij vs. samo BoTX-A)	9 RKP	Učinkovitost dodatnih terapij v primerjavi samo terapije z BoTX-A ni dokazana
Simpson in sod (45)	Sistematični pregled	14 RKP	BoTX-A je učinkovita terapija za zdravljenje ekvino-varisne spastičnosti. Za zdravljenje adduktorne spastičnosti je verjetno učinkovita.

RKP: randomizirani kontrolirani poskus; BoTX: Botulin toksin.

učinkovitejšo metodo zdravljenja generalizirane izrazite spastičnosti že od sredine 80-ih let (66), prvi bolnici iz Slovenije pa so črpalko vstavili leta 1993. Baklofen (Lioresal) je mišični relaksant in GABA agonist, ki z vezavo na GABA_B receptorje v posteriornih stebričkih hrbtenjače zavira sproščanje ekscitatorih nevrotransmiterjev z inhibicijo kalcijevih kanalčkov na presinaptični membrani. Taka neposredna vezava v hrbtenjači pomeni bistveno večjo učinkovitost baklofena, ki sicer ne prestopa krvno-možganske pregrade, v primerjavi z zdravljenjem v obliki tablet (13).

Kandidati za zdravljenje z intratekalnim dovajanjem baklofena so bolniki s hudo spastičnostjo, ki jo povzročajo različne poškodbe in bolezni osrednjega živčevja, najpogosteje neznane poškodbe in bolezni hrbtenjače, poškodbe in okvare možganov, multipla skleroza, možganska kap, cerebralna paraliza in nekatere degenerativne bolezni živčevja.

Zdravljenje spastičnosti z intratekalnim dovajanjem baklofena pri bolnikih po možganski kapi

Spastičnost po možganski kapi je trenutno redka indikacija za zdravljenje z intratekalnim baklofenom v primerjavi z drugimi okvarami centralnega živčevja (67), zato je tudi z dokazi podprtih podatkov v literaturi malo. Pregled član- kov v bazi podatkov PUBMED in MEDLINE prikaže le dve randomizirani in kontrolirani študiji ter tri kohortne študije z manjšo skupino bolnikov. V eni randomizirani in kontrolirani študiji ter dveh kohortnih študijah je vzorec vseboval tudi bolnike po možganski poškodbi in hipoksični encefalopatiji.

Meythaler s sod. (68) je v dvojno slepi randomizirani in s placebom kontrolirani študiji na treh bolnikih po kapi in treh

bolnikih po enostranski možganski poškodbi preveril učinek po treh mesecih zdravljenja z intratekalnim baklofenom. Po dvojno slepem in s placebom kontroliranim testu z bolusom 50 µg baklofena ali fiziološke raztopine so bolnikom vstavili programabilno črpalko za kontinuirano dovajanje baklofena. Pri vseh bolnikih so potrdili značilno znižanje tonusa merjeno z Ashworthovo lestvico, manj krčev merjeno z lestvico Spasm Frequency Score in znižanje tetivnih refleksov merjeno po lestvici Reflex Score. Na neprizadeti strani ob tem ni prišlo do pomembnega upada moči v mišicah. Zaradi majhnega vzorca in mešane študijske skupine, ocenjujemo kakovost dokazov kot zelo nizko s šibko jakostjo priporočil.

Maythaler s sod. (69) je ponovil študijo v enaki obliki na 17 bolnikih po možganski kapi in preveril učinek po 12 mesecih zdravljenja z intratekalnim baklofenom. Tudi v tej študiji so potrdili značilno znižanje tonusa merjeno z Ashworthovo lestvico, manj krčev merjeno z lestvico Spasm Frequency Score in znižanje tetivnih refleksov merjeno po lestvici Reflex Score. Pri treh bolnikih se je povrnila sposobnost hoje. Na neprizadeti strani ob tem ni prišlo do pomembnega upada moči v mišicah. Kakovost dokazov te študije ocenjujemo kot nizko s šibko jakostjo priporočil.

Francisco in Boake (70) sta v kohortni študiji na 10 bolnikih po možganski kapi preverila učinek intratekalnega baklofena na izboljšanje pomicnosti. Povprečno 9 mesecev po začetku zdravljenja je prišlo do pomembno večje hitrosti hoje na testu 50 čevljev (15 m) in značilno nižjega tonusa merjenega z modificirano Ashworthovo lestvico. Ob tem v neprizadetih mišicah ni prišlo do pomembnega upada moči. Kakovost dokazov te študije ocenjujemo kot nizko s šibko jakostjo priporočil.

Remy-Neris s sod. (71) je v nerandomiziranem poskusu preveril učinek enkratnega odmerka intratekalnega baklofena

štiri ure po aplikaciji pri štirih bolnikih po možganski kapi in pri treh bolnikih po možganski poškodbi. Poleg merjenja tonusa štiriglave stegenske mišice in mišice triceps suree ter hitrosti hoje so opravili tudi goniometrične in kinematične meritve. Vsem preiskovancem se je značilno znižal tonus mišic, značilno povečala najvišja hitrost hoje, podaljšala dolžina koraka, povečal aktivni izteg kolena in priteg stopala. Kakovost dokazov te študije ocenjujemo kot nizko s šibko jakostjo priporočil.

Horn s sod. (72) je na 13 bolnikih po možganski kapi, 12 bolnikih po možganski poškodbi in treh bolnikih po hipoksični okvari možgan preveril učinek bolusa 50 µg baklofena na spastičnost in hojo po dveh, štirih in šestih urah. V vseh opazovanih obdobjih je prišlo do značilno znižane povprečne vrednosti tonusa, značilno višje hitrosti hoje ter večje dolžine in manjše širine koraka. Šestim preiskovancem se je hitrost znižala pod tisto pred aplikacijo baklofena. Študija je potrdila pomembno korelacijo med izhodiščno hitrostjo hoje in največjo doseženo hitrostjo hoje. Kakovost dokazov te študije ocenjujemo kot nizko s šibko jakostjo priporočil.

Opisane študije vse potrjujejo vpliv intratekalnega baklofena na znižanje tonusa, tetivnih refleksov in na povečan obseg pasivne gibljivosti spodnjih udov pri bolnikih po možganski kapi. Aplikacija baklofena lahko izboljša vzorec in hitrost hoje pri teh bolnikih. Zaradi majhnega vzorca v študijah pa kakovost dokazov ocenjujemo kot nizko s šibko jakostjo priporočil.

Zdravljenje spastičnosti z intratekalnim dovajanjem baklofena pri bolnikih z multiplo sklerozo (MS)

Pregled člankov v bazi podatkov PUBMED in MEDLINE prikaže 15 člankov, v katerih so bolniki z MS v vzorcu zastopani vsaj v 50 %. Štiri študije so nastale v istem centru in ne vemo koliko bolnikov je sodelovalo v več študijah. Člankov, ki bi obravnavali le učinek zdravljenja pri bolnikih z MS, nismo našli. Med študijami je le ena dvojno slepa, randomizirana in kontrolirana. Razlog za to je najverjetneje etične narave ob invazivni metodi zdravljenja oz. testiranja učinka. V vseh študijah so imeli preiskovanci izrazito spastičnost, a le v nekaterih študijah najdemo podatke o neučinkovitosti drugih metod zdravljenja. V večini študij so bili preiskovanci nehodeči in so imeli dolgo časa postavljeno diagnozo.

V dvojno slepi randomizirani in kontrolirani študiji **Middela in sod.** (73) je bilo vključenih 12 bolnikov z MS (skupaj 22), starih 19 – 70 let. V 13 tedenskem testnem obdobju so prejeli intratekalno baklofen v dozi 75 – 150 µg dnevno ali placebo. V enoletnem opazovalnem obdobju so vsi preiskovanci prejeli baklofen intratekalno. Po treh mesecih je prišlo do značilnega znižanja spastičnosti, bolečine in krčev v skupini, ki je v testnem obdobju prejela placebo, ne pa do izboljšanja kakovosti življenja po SIP lestvici in simptomov po HSCL (Hopkins Symptoms Checklist). Po 12 mesecih opazovanja je pri vseh bolnikih prišlo tudi do izboljšanja kakovosti njihovega življenja (SIP) in pogostosti simptomov (HSCL). Ostale študije, narejene na bolnikih z multiplo sklerozo, so predstavljene v tabeli 3:

Tabela 3: Pregled študij, ki so preučevale vpliv intratekalnega baklofena na spastičnost pri bolnikih z multiplo sklerozo

Avtor	Oblika študije	Bolniki MS/vsi bolniki	Opazovani izid	Rezultati (samo bolniki z MS)
Penn in Kroin [74]	Prospektivna, longitudinalna, nekontrolirana	N: 3/6 Starost: 19-54 let Trajanje MS: / Spastičnost: 4 – 5 po AS	AS	Vsi bolniki so imeli tonus znižan z ocene 4-5 po AS na oceno 1. Refleksi na nateg so bili manj izraženi za polovico.
Penn in sod [75]	DS, Navzkrižna, randomizirana, s placebom kontrolirana	N: 10/20 Starost: 31-62 let Trajanje MS: / Spastičnost: 4.0 po AS:	AS, Ocena frekvence krčev, Nevrološki pregled	Ocena po AS znižana s 4 na 1, povprečna Ocena frekvence krčev znižana s 2.9 na 0.2
Parke in sod [76]	Dolgotrajno spremljanje	N: 4/8	AS, Funkcijska ocena po PECS lestvici	Ocena po AS znižana s 4 na 1 pri vseh MS bolnikih. Nadzor mehurja izboljššan pri vseh MS bolnikih, pri enem odstranjen SUK. Sposobnost oblačenja izboljššana pri dveh MS bolnikih.
Broseta in sod [77]	Prospektivna, longitudinalna, nekontrolirana	N: 4/8 Starost: 27-54 let Trajanje MS: / Spastičnost: 2 – 4 po AS	AS, Lestvica frekvence krčev, Ocena gibanja, zadovoljstva in udobja.	Izboljšanje najmanj za eno oceno po AS. Izboljšanje za najmanj eno oceno na Lestvici frekvence krčev. Vsi MS bolniki so lažje hodili, izvajali premeščanje in bili samostojnejši v DA.

Avtor	Oblika študije	Bolniki MS/vsi bolniki	Opazovani izid	Rezultati (samo bolniki z MS)
Lazorthes in sod (78)	Prospektivna, longitudinalna, nekontrolirana	N: 6/18 Starost: 40-56 Trajanje MS: / Spastičnost: Težka, z zdravili neobvladljiva in funkcionalno moteča	AS, Ocena stanja motorike (Davis and Gray scale) Pogostost bolečih krčev Funkcijska ocena	Izboljšanje za 2 do 3 ocene po AS. 4/6 MS bolnikov ni imelo izboljšane stanja motorike. Pomembno funkcijsko izboljšanje pri 1/6 MS bolnikov. Funkcijsko izboljšanje je bistveno večje pri bolnikih po poškodbi hrbtenjače.
Penn in sod (79)	Serijski primeri	N: 33/66	AS, Lestvica frekvence krčev	Izboljšana ocena po AS z ocene 3.7 na oceno 1.4. Izboljšana ocena na Lestvici frekvence krčev s 2.9 na 0.8. Stanje je trajalo povprečno 81 mesecev.
Saltuari in sod (80)	Prospektivna, longitudinalna, nekontrolirana	N: 6/11 Starost: 30-57 let Trajanje MS: 6-27 let	AS	Rezultati za bolnike z MS niso prikazani posebej. Spastičnost iztegovalk kolena znižana s 3.4 na 1.25 in upogibalk kolena s 3.4. na 1.4 po AS
Coffey in sod (81)	Testni del študije: DS, randomizirana, s placebom kontrolirana. Terapevtski del študije: odprta, longitudinalna	Testni del študije: N: 31/93 Terapevtski del študije: N: 27/75 Starost: povprečno 42 let Spastičnost: težka kronična, z zdravili neobvladljiva.	AS, Lestvica frekvence krčev	Izboljšana ocena po AS z ocene 2.9 na oceno 1.6. Izboljšana ocena na Lestvici frekvence krčev s 2.7 na 0.7.
Broggi in sod (82)	Prospektivna, longitudinalna, nekontrolirana	N: 4/12 Starost: povprečno 50 let, Trajanje MS: povprečno 16 let. Spastičnost: 3.8 po AS	AS, Lestvica frekvence krčev	Izboljšana ocena po AS z ocene 3.8 na oceno 1.8. Mišični krči so izginili pri vseh MS bolnikih
Patterson in sod (83)	Prospektivna, longitudinalna, nekontrolirana	N: 15/21 Starost: 24-67 let Trajanje MS: / Spastičnost: težka in neobvladljiva z zdravili.	AS, Lestvica frekvence krčev, Barthel indeks (BI)	Pomembno znižanje izraženosti spastičnosti. Mišični krči so izginili pri vseh bolnikih z MS. BI ni pokazal značilnega izboljšanja v funkciji.
Dressnand in sod (84)	Prospektivna, longitudinalna, nekontrolirana	N: 20/27 Starost: 38-66 let Trajanje MS: / Spasičnost: težka para ali tetraspasičnost	AS, Lestvica frekvence krčev	Tonus in frekvenca krčev sta je pomembno znižala pri vseh bolnikih z MS
Becker in sod (85)	Prospektivna, longitudinalna, nekontrolirana	N: 6/9 Starost: 34-56 let Trajanje MS: 16,5 let Spastičnost: izrazita	Negovalna ocena premeščanja, bolečine, zahtevnosti nege in kožnega pokrova. Samoocenjevalna lestvica zadovoljstva pri bolnikih, Nastanitev Število hospitalnih dni	Izboljšanje pri premeščanju (5/6), bolečini (4/6), zahtevnosti nege (5/6), integriteti kožnega pokrova (5/6). Samoocenjevalna lestvica zadovoljstva je pokazala izboljšanje vseh komponent vprašalnika (predvsem sposobnost premeščanja, sedenja, osebne higijene, spanja in prisotne bolečine). 3/6 bolnikov je lahko zapustilo institucijo in odšlo domov. Število hospitalnih dni se je znižalo s 106 na 28 letno.
Ochs in Tonn (86)	Prospektivna, longitudinalna, nekontrolirana	N: 59/70 Starost: 35-69 let Trajanje MS: / Modificirana AS: 4.1	AS, Lestvica frekvence krčev Sprememba pomičnosti Subjektivna ocena bolnika	Znižana spastičnost za 2 oceni pod izhodiščno pri vseh bolnikih. Manjše število spontanega krčev. 22 bolnikov od začetno 38 vezanih na posteljo je lahko doseglo pomičnost na in uporabo vozička. Po 6 mesecih je 19/22 bolnikov izid ocenilo kot »odličen«.

Avtor	Oblika študije	Bolniki MS/vsi bolniki	Opazovani izid	Rezultati (samo bolniki z MS)
Middel in sod (87)	Testni del študije: DS, randomizirana, s placebom kontrolirana. Terapevtski del študije: odprta, longitudinalna	N: 12/22 Starost: 19-70 let Trajanje MS: / Spastičnost: kronična, ovirajoča, neodzivna na zdravljenje	AS, Lestvica frekvence krčev Samoocenjevana bolečina SIP, HSCL	Značilno znižanje spastičnosti, pogostosti krčev in ocene bolečine po 3 (ne bolečina) in 12 mesecih. Po 12 mesecih značilen napredek na lestvici SIP in HSCL.
Gianino in sod (88)	Prospektivna, longitudinalna, nekontrolirana	N: 15/25 Starost: povprečna 39 let Trajanje MS:/ Spastičnost: neobvladljiva	AS, Lestvica frekvence krčev, SIP, Ferrars and Powels Qol Index	Značilno znižanje spastičnosti z ocene 3.8 na 1.8. Ocena krčev znižana z 2.6 na 0.5 Napredek na SIP z 29.7 na 21.7 (p = 0.8) Brez sprememb po dveh mesecih na Ferrars and Powels Qol Index.

DS: dvojno slepa študija; AS: Ashworthova lestvica; MS: multipla skleroza; PECS: Patient Evaluation Conference System; HSCL: Hopkins Symptoms checklist; SIP: Sickness Impact Profile.

Opisane študije potrjujejo predvsem vpliv intratekalnega baklofena na znižanje tonusa spodnjih udov, znižanje števila krčev in povečan obseg gibljivosti sklepov pri bolnikih z multiplo sklerozo. Študije ne potrjujejo pomembnega učinka na izboljšanje samostojnosti v dnevni aktivnosti, v študijah, v katerih so kot izid merili kakovost življenja pa so le-to preiskovanci opisali kot izboljšano. Ena študija opisuje vpliv intratekalnega baklofena na trajanje hospitalizacije in namestitvev bolnikov z multiplo sklerozo. Vse študije imajo zaradi majhnih vzorcev nizko kakovost dokazov in šibko jakost priporočil.

Zdravljenje spastičnosti z intratekalnim dovajanjem baklofena pri bolnikih po poškodbi hrbtenjače

Pregled člankov v bazi podatkov PUBMED in MEDLINE prikaže dve randomizirane in kontrolirane študije, v katerih so bolniki po poškodbi hrbtenjače v vzorcu zastopani vsaj v 50 %, obe pa so primerjale učinek intratekalnega baklofena s placebom oz. fiziološko raztopino.

Tabela 4: Pregled študij, ki so preučevale vpliv intratekalnega baklofena na spastičnost pri bolnikih po poškodbi hrbtenjače

Avtor	Oblika študije	Bolniki pošk. hrbt./vsi bolniki	Opazovani izid	Rezultati (samo bolniki s poškodbo hrbt.)
Penn in sod (75)	DS, Navzkrižna, randomizirana, s placebom kontrolirana	N: 10/20 Starost: 23-62 let Trajanje MS: / Spastičnost: 4.0 po AS:	AS, Ocena frekvence krčev, EMG: H/M val Nevrološki pregled	Ocena po AS znižana s 4 na 1.2, povprečna Ocena frekvence krčev znižana s 3.3 na 1.2
Hughenoltz in sod (89)	DS, Navzkrižna, randomizirana, s placebom kontrolirana	N: 6/4	AS, Ocena frekvence krčev, Obseg gibljivosti, RMT, hitrost oblačenja, EMG: H/M val, SHFET	Ocena po AS znižana s 4 na 1 pri vseh bolnikih, Ocena frekvence krčev znižana s 3.2 na 0.9, povečan obseg pasivne gibljivosti, hitrejše oblačenje, ni sprememb v funkcijskem testu roke.

DS: Dvojno slepa študija; AS: Ashworthova lestvica; SHFET: Smith hand function evaluation test

Na področju raziskav učinka intratekalnega baklofena je zelo malo podatkov iz dvojno slepih, randomiziranih in kontroliranih študij. Obe dostopni študiji sta starejšega datuma in potrjujeta učinek baklofena na tonus mišic in število krčev. V študijah ni zanesljivih podatkov o izboljšanju funkcijskega stanja pri bolnikih po poškodbi hrbtenjače.

ZAKLJUČEK

Pregled dostopne literature o zdravljenju spastičnosti v bazah podatkov prikaže malo dvojno slepih, randomiziranih in kontroliranih raziskav. Zdravljenje spastičnosti po okvari zgornjega motoričnega nevrona z metodami

mavčenja, aplikacije botulin toksina pri otrocih in odraslih ter vstavitvijo podkožne črpalke za intratekalno dovajanje baklofena je po dostopnih raziskavah učinkovito in varno. Šibka stran raziskav na področju spastičnosti so majhni vzorci, kar lahko pripišemo relativno dragemu zdravljenju in etičnim zadržkom. Posledica slednjega so tudi neprepričljivi izsledki sicer redkih metaanaliz s tega področja.

Serijsko mavčenje je poceni, učinkovita in varna metoda izboljšanja in vzdrževanja položaja sklepov, a je bolj učinkovita v kombinaciji z aplikacijo botulin toksina. Botulin toksin zanesljivo učinkoviteje od placeba vpliva na tonus mišic in pasivno gibljivost sklepov. Priporočena skupna doza v Sloveniji uporabljane botulin toksina za zgornji ud je 500 i.e. in za spodnji ud 1.500 i.e. Intratekalno dovajani baklofen je zanesljivo učinkovitejši od placeba na področju znižanja tonusa mišic in zmanjšanja števila krčev pri vseh bolnikih po okvari zgornjega motoričnega nevrona.

Za pridobitev večje kakovosti dokazov in močnejše jakosti priporočil na področju zdravljenja spastičnosti z opisanimi metodami, bi bilo potrebno opraviti dvojno slepe, randomizirane in kontrolirane študije z večjimi vzorci preiskovancev.

Literatura:

- Maynard FM, Karunas RS, Waring KP. Epidemiology of spasticity following traumatic SCI. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 566-9.
- Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004; 10: 589-95.
- Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke* 2004; 35: 134-9.
- Turner-Stokes L, Ashford S, Bhakta B, Heward K, Moore P, Robertson A, Ward A. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. London: Royal College of Physicians; 2009.
- Lieber RL, Frieden J. Spasticity causes a fundamental rearrangement in muscle-joint interaction. *Muscle Nerve* 2002; 25: 265-70.
- Gracies JM. Pathophysiology of impairment in patients with spasticity and use of stretch as a treatment of spastic hypertonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001; 12: 747-68.
- Singer BJ, Singer KP, Allison GT. Evaluation of extensibility, passive torque and stretch reflex responses in triceps surae muscles following serial casting to correct spastic equinovarus deformity. *Brain Inj* 2003; 17: 309-24.
- Singer BJ, Jegasothy GM, Singer KP. Evaluation of serial casting to correct equinovarus deformity of the ankle after acquired brain injury in adults. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 483-91.
- Childers MK, Biswas SS, Petroski G, Merveille O. Inhibitory casting decreases a vibratory inhibition index of the H-reflex in the spastic upper limb. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 714-6.
- Levin MF, Hui-Chan C. Are H and stretch reflexes in hemiparesis reproducible and correlated with spasticity? *J Neurol* 1993; 240: 63-71.
- Pohl M, Rückriem S, Mehrholz J, Ritschel C, Strik H, Pause MR. Effectiveness of serial casting in patients with severe cerebral spasticity: a comparison study. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 784-90.
- Dressler D. Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy. *Mov Disord* 2004; 19: S92-S100.
- Gregorič M. Terapija spastičnosti. In: Štefančič M, ur. Osnove fizikalne medicine in rehabilitacije gibalnega sistema. Ljubljana: DZS, 2003: 453-63.
- Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med* 2009; 41: 13-25.
- Bakheit AM, Fedorova NV, Skoromets AA, Timerbaeva SL, Bhakta BB, Coxon L. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1558-61.
- Bakheit AM, Pittock S, Moore AP, Wurker M, Otto S, Erbguth F, Coxon L. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol* 2001; 8: 559-65.
- Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 217-21. Erratum in: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 821.

18. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh VD, Marciniak C, Do M, et al.; Botox Post-Stroke Spasticity Study Group. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002; 347(2): 395-400.
19. Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, Gaujard E, Debelleix X, Joseph PA, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 265-9.
20. Childers MK, Brashear A, Jozefczyk P, Reding M, Alexander D, Good D, et al. Dose-dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after a stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 1063-9.
21. Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology* 1995; 45: 712-7.
22. Hesse S, Reiter F, Konrad M, Jahnke MT. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rehabil* 1998; 12: 381-8.
23. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B, et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 707-12.
24. Kirazli Y, On AY, Kismali B, Aksit R. Comparison of phenol block and botulinus toxin type A in the treatment of spastic foot after stroke: a randomized, double-blind trial. *Am J Phys Med Rehabil* 1998; 77: 510-5.
25. Mancini F, Sandrini G, Moglia A, Nappi G, Pacchetti C. A randomised, double-blind, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Botox) for the treatment of spastic foot. *Neurol Sci* 2005; 26: 26-31.
26. Marco E, Duarte E, Vila J, Tejero M, Guillen A, Boza R, et al. Is botulinum toxin type A effective in the treatment of spastic shoulder pain in patients after stroke? A double-blind randomized clinical trial. *J Rehabil Med* 2007; 39: 440-7.
27. Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, et al. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 289-300.
28. Richardson D, Sheean G, Werring D, Desai M, Edwards S, Greenwood R, Thompson A. Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 499-506.
29. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1996; 46: 1306-10.
30. Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehabil* 2000; 14: 5-13.
31. Snow BJ, Tsui JK, Bhatt MH, Varelas M, Hashimoto SA, Calne DB. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol* 1990; 28: 512-5.
32. Suputtitada A, Suwanwela NC. The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity. *Disabil Rehabil* 2005; 27: 176-84.
33. Verplancke D, Snape S, Salisbury CF, Jones PW, Ward AB. A randomized controlled trial of botulinum toxin on lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury. *Clin Rehabil* 2005; 19: 117-25.
34. Cardoso E, Rodriguez B, Lucena R, reis de Oliveira I, Pedreira G, Melo A. Botulinum toxin type A for the treatment of the upper limb spasticity after stroke: a meta-analysis. *SciELO Brasil* 2005. Dosegljivo na: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2005000100006&lng=en&nrm=iso.
35. Francis HP, Wade DT, Turner-Stokes L, Kingswell RS, Dott CS, Coxon EA. Does reducing spasticity translate into functional benefit? An exploratory meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1547-51.
36. Corry IS, Cosgrove AP, Walsh EG, McClean D, Graham HK. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 185-93.
37. 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: 331-7.
38. Speth LA, Laffers P, Janssen-Potten YJ. Botulinum toxin A and upper limb functional skills in hemiparetic cerebral palsy: a randomized trial in children receiving intensive therapy. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 468-73.

39. Lowe K, Novak I, Cusick A. Repeat injection of botulinum toxin A is safe and effective for upper limb movement and function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 823-9. Dostopno na: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118482328/PDFSTART>.
40. Wallen M, O'Flaherty SJ, Waugh MC. Functional outcomes of intramuscular botulinum toxin type A and occupational therapy in the upper limbs of children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 1-10.
41. Russo RN, Crotty M, Miller MD, Murchland S, Flett P, Haan E. 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: 1149-58.
42. Wasiak J, Hoare B, Wallen M. 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* 2004; 4: CD003469.
43. Garces K, McCormick A, McGahan L, Skidmore B. Botulinum toxin A for upper and lower limb spasticity a systematic review. *Technology Report Feb 2005*. Dostopno na: http://www.cadth.ca/media/pdf/172_BOTOX_tr_e2.pdf.
44. Reeuwijk A, van Schei PEM, Becher JG, Kwakkei G. Effects of botulinum toxin type A on upper limb function in children with cerebral palsy: a systematic review. *Clin Rehabil* 2006; 20: 375-87.
45. Park ES, Rha D. Botulinum toxin type A injection for management of upper limb spasticity in children with cerebral palsy: a literature review. *Yonsei Med J* 2006; 47: 589-603. Dostopno na: <http://www.eymj.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2006.47.5.589>.
46. 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: 1691-8.
47. Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith B, Goodman A, Mulvaney T. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop* 1993; 13: 489-95.
48. Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, McNeill S, Taylor TC, Graham HK. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomised prospective trial. *J Pediatr Orthop* 1998; 18: 304-11.
49. Flett PJ, Stern LM, Waddy H. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 71-7.
50. Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, Chambers HG, Mubarak SJ. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait Posture* 1999; 10: 1-9.
51. Ubhi T, Bhakta BB, Ives HL, Allgar V, Roussounis SH. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2000; 83: 481-7. Dostopno na: <http://adc.bmj.com/content/83/6/481.full.pdf>.
52. Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, Walker F, Leon JM. 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: 108-15.
53. Baker R, Jasinski M, Macig-Tymecka I, Michalowska-Mrozek J, Bonikowski M, Carr L, et al. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 666-75. Dostopno na: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118939731/PDFSTART>.
54. Love SC, Valentine JP, Blair EM, Price CJ, Cole JH, Chauvel PJ. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2001; 8(Suppl 5): 50-8.
55. Boyd RN, Dobson F, Parrott J, Love S, Oates J, Larson A, et al. The effect of botulinum toxin type A and a variable hip abduction orthosis on gross motor function: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2001; 8(Suppl 5): 109-19.
56. Bjornson K, Hays R, Graubert C, Price R, Won F, McLaughlin JF, Cohen M. Botulinum toxin for spasticity in children with cerebral palsy: a comprehensive evaluation. *Pediatrics* 2007; 120: 49-58.
57. Scholtes VA, Dallmeijer AJ, Knol DL, Speth LA, Maathuis CG, Jongerius PH, Becher JG. Effect of multilevel botulinum toxin A and comprehensive rehabilitation on gait in cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 30-9.
58. Detrembleur C, Lejeune TM, Renders A, Van Den Bergh PY. Botulinum toxin and short-term electrical stimula-

- tion in the treatment of equinus in cerebral palsy. *Mov Disord* 2002; 17: 162-9.
59. Bottos M, Benedetti MG, Salucci P, Gasparroni V, Giannini S. Botulinum toxin with and without casting in ambulant children with spastic diplegia: a clinical and functional assessment. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 758-62.
 60. Ackman JD, Russman BS, Thomas SS, Buckon CE, Sussman MD, Masso P, et al. Comparing botulinum toxin A with casting for treatment of dynamic equinus in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 620-7.
 61. Mall V, Heinen F, Siebel A, Bertram C, Hafkemeyer U, Wissel J, 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: 10-3.
 62. Ade-Hall RA, Moore AP. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001408.
 63. Boyd RN, Hays RM. Current evidence for the use of botulinum toxin type A in the management of children with cerebral palsy: a systematic review. *Eur J Neurol* 2001; 8(Suppl 5): 1-20.
 64. Cardoso ES, Rodrigues BM, Barroso M, Menezes CJ, Lucena RS, Nora DB, Melo A. Botulinum toxin type A for the treatment of the spastic equinus foot in cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 106-9.
 65. Lannin N, Scheinberg A, Clark K. AACPDM systematic review of the effectiveness of therapy for children with cerebral palsy after botulinum toxin A injections. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 533-9.
 66. Penn RD, Kroin JS. Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. *Lancet* 1984; 1(8385): 1078.
 67. Francisco GE, Yablon SA, Schless MC, Wiggs L, Cavalier S, Grissom S. Consensus Panel Guidelines for the use of intrathecal baclofen therapy in poststroke spastic hypertonia. *Top Stroke Rehabil* 2006; 13: 74-85.
 68. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Hadley MN. Continuously infused intrathecal baclofen for spastic/dystonic hemiplegia: a preliminary report. *Am J Phys Med Rehabil* 1999; 78: 247-54.
 69. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Brunner RC, Hadley MN. Intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke. *Stroke* 2001; 32: 2099-109.
 70. Francisco GE, Boake C. Improvement in walking speed in poststroke spastic hemiplegia after intrathecal baclofen therapy: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1194-9.
 71. Rémy-Néris O, Tiffreau V, Bouilland S, Bussel B. Intrathecal baclofen in subjects with spastic hemiplegia: assessment of the antispastic effect during gait. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 643-50.
 72. Horn TS, Yablon SA, Stokic DS. Effect of intrathecal baclofen bolus injection on temporospatial gait characteristics in patients with acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 1127-33.
 73. Middel B, Kuipers-Upmeijer H, Bouma J, Staal M, Oenema D, Postma T, et al. Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 204-9.
 74. Penn RD, Kroin JS. Continuous intrathecal baclofen for severe spasticity. *Lancet* 1985; 2(8447): 125-7.
 75. Penn RD, Savoy SM, Corcos D, Latash M, Gottlieb G, Parke B, Kroin JS. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med* 1989; 320(23): 1517-21.
 76. Parke B, Penn RD, Savoy SM, Corcos D. Functional outcome after delivery of intrathecal baclofen. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70: 30-2.
 77. Broseta J, Morales F, Garcia-March G, Sanchez-Ledesma MJ, Anaya J, Gonzalez-Darder J, et al. Use of intrathecal baclofen administered by programmable infusion pumps in resistant spasticity. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1989; 46: 39-45.
 78. Lazorthes Y, Sallerin-Caute B, Verdie JC, Bastide J, Carillo JP. Chronic intrathecal baclofen administration for control of severe spasticity. *J Neurosurg* 1990; 72: 393-402.
 79. Penn RD. Intrathecal baclofen for spasticity of spinal origin: seven years of experience. *J Neurosurg* 1992; 77: 236-40.
 80. Saltuari L, Kronenberg M, Marosi MJ, Kofler M, Russegger L, Rifici C, et al. Indication, efficiency and complications of intrathecal pump supported baclofen treatment in spinal spasticity. *Acta Neurol* 1992; 14: 187-94.
 81. Coffey JR, Cahill D, Steers W, Park TS, Ordia J, Meythaler J, et al. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicenter study. *J Neurosurg* 1993; 78: 226-32.

82. Broggi G, Servello D, Brock S, Dones I. The treatment of spasticity by intrathecal administration of baclofen: a preliminary personal experience. *J Neurosurg Sci* 1993; 37: 203-8.
83. Patterson V, Watt M, Byrnes D, Crowe D, Lee A. Management of severe spasticity with intrathecal baclofen delivered by a manually operated pump. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 582-5.
84. Dressnandt J, Auer C, Conrad B. Influence of baclofen upon the alpha-motoneuron in spasticity by means of F-wave analysis. *Muscle Nerve* 1995; 18: 103-7.
85. Becker WJ, Harris CJ, Long ML, Ablett DP, Klein GM, DeForge DA. Long-term intrathecal baclofen therapy in patients with intractable spasticity. *Can J Neurol Sci* 1995; 22: 208-17.
86. Ochs GA, Tonn JC. Functional outcome and clinical significance of long term intrathecal baclofen therapy for severe spasticity. *Neurorehabil Neural Repair* 1996; 3: 159-66.
87. Middel B, Kuipers-Upmeijer H, Bouma J, Staal M, Oenema D, Postma T. Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 204-9.
88. Gianino JM, York MM, Paice JA, Shott S. Quality of life: effect of reduced spasticity from intrathecal baclofen. *J Neurosci Nurs* 1998; 30: 47-54.
89. Hugenholtz H, Nelson RF, Dehoux E, Bickerton R. Intrathecal baclofen for intractable spinal spasticity-a double-blind cross-over comparison with placebo in 6 patients. *Can J Neurol Sci* 1992; 19: 188-95.