

# UČINKOVITOST KOMBINACIJE TOKSINA BOTULINA IN FIZIOTERAPEVTSKIH POSTOPKOV ZA IZBOLJŠANJE TELESNIH FUNKCIJ IN ZGRADB PRI OTROCIH S CEREBRALNO PARALIZO: pregled literature

## THE EFFECTIVENESS OF THE COMBINATION OF BOTULINUM TOXIN AND PHYSIOTHERAPEUTIC PROCEDURES FOR IMPROVING BODY FUNCTIONS AND STRUCTURES IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY: literature review

Tina Novak, mag. fiziot., Nataša Ciber, dipl. fiziot., Teja Kovačec Hermann, dr. med.  
Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije Soča, Ljubljana

### POVZETEK

#### Izhodišča:

Spastičnost onemogoča normalno gibanje in lahko vodi v razvoj kontraktur pri otrocih s cerebralno paralizo. Toksin botulina tipa A je učinkovit in varen način zdravljenja spastičnosti, saj z zmanjševanjem le-te v mišicah vplivamo na primeren obseg gibov v sklepkih ter tako omogočamo pravilnejše vzorce gibanja. Pregledati smo želeli izsledke raziskav o učinkovitosti aplikacije toksina botulina v kombinaciji s fizioterapevtsko obravnavo na izboljšanje telesnih funkcij in zgradb otrok s cerebralno paralizo v primerjavi s fizioterapijo.

#### Metode:

Pregledali smo podatkovne zbirke PubMed, PEDro in Ovid. Iskanje je zajelo vse objave do februarja 2023. K temu smo dodali še ustrezne raziskave s seznama literature Cochrane sistematičnega pregleda.

#### Rezultati:

V pregled smo vključili devet randomiziranih kontroliranih raziskav, ki so bile objavljene med letoma 2000 in 2022. V raziskave so bili vključeni otroci s spastično obliko cerebralne

### ABSTRACT

#### Introduction:

*Spasticity prevents normal movement and can lead to the development of contractures in children with cerebral palsy. Botulinum toxin type A is an effective and safe way of treating spasticity and reducing its influence on the range of movements in the joints and thus enabling more correct movement patterns. Aim of the study was to review the effectiveness of treatment with botulinum toxin in combination with physiotherapy on the improvement of function of children with cerebral palsy compared to physiotherapy alone.*

#### Methods:

*PubMed, PEDro and Ovid databases were reviewed. The search covered all publications up to February 2023. We also added relevant studies from the Cochrane systematic review literature list.*

#### Results:

*Nine randomised controlled trials published between 2000 and 2022 were included in the review. Children with a spastic form of cerebral palsy were included in the research. The average*

paralize. Povprečna starost preiskovancev je bila od 1,3 leta do 9,5 leta. Avtorji so poročali o statistično značilnem izboljšanju mišičnega tonusa, obsega gibljivosti, vzorca hoje in grobe gibalne sposobnosti. Značilno izboljšanje spremenljivk je bilo kratkotrajno, večinoma le od dveh do 12 tednov.

### Zaključek:

Kombinacija toksina botulina tipa A in fizioterapije je učinkovita za zmanjšanje mišičnega tonusa in izboljšanje obsega gibljivosti. Kljub temu pa se zdi, da v klinični praksi prihaja do slabšega prenosa osnovnega učinka zdravljenja s toksinom botulina tipa A v funkcijo (vsakodnevne aktivnosti). Pri zdravljenju s toksinom botulina sta izbira pacienta in čas zdravljenja ključnega pomena. Najbolj primerni kandidati naj bi bili mlajši otroci. Z novejšimi raziskavami v ospredje vedno bolj prihajajo tudi pomisleki glede možnih škodljivih učinkov toksina botulina tipa A na morfologijo mišic.

### Ključne besede:

cerebralna paraliza; otrok; toksin botulina; spastičnost; gibljivost; funkcijske sposobnosti

*age of the subjects was from 1.3 years to 9.5 years. Statistically significant improvement was reported for muscle tone, range of motion, gait pattern, and gross motor skills. The typical improvement in outcome measures was short-lived, mostly lasting only two to 12 weeks.*

### Conclusion:

*The combination of botulinum toxin type A and physiotherapy is effective in reducing muscle tone and improving range of motion. In botulinum toxin treatment, patient selection and treatment time are crucial. Younger children are said to be the most suitable candidates. Recent research highlights the concerns about the harmful effects of botulinum toxin type A on muscle morphology.*

### Key words:

*cerebral palsy; child; botulinum toxin; walking; spasticity; functional abilities*

## UVOD

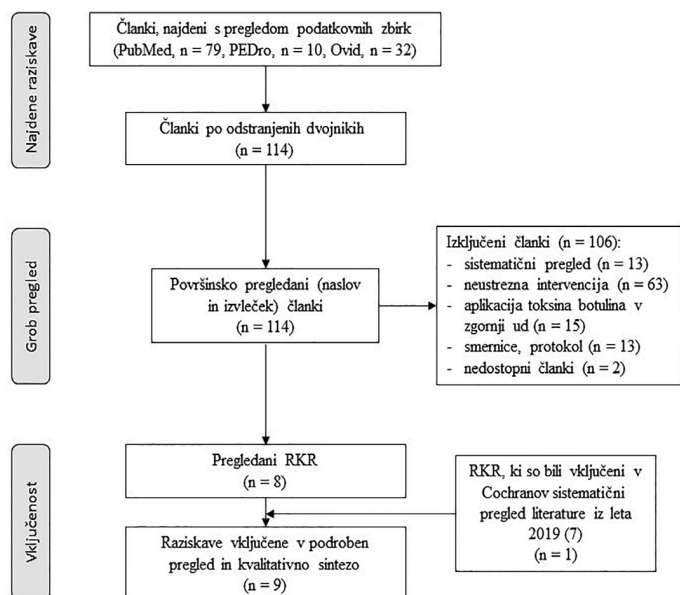
Cerebralna paraliza (CP) je izraz, ki opisuje raznoliko skupino otrok z značilnimi nenapredujočimi okvarami zgradbe in funkcije možganov, ki so posledica okvare v zgodnjem prenatalnem razvoju ali okvare, ki nastane v času poroda ali kmalu po rojstvu. Posledično imajo otroci s CP težave na področju vzdrževanja drže in gibanja, zaznavanja in občutenja različnih dražljajev ter težave na področju hranjenja, komunikacije in kognitivnih funkcij (1).

Spastičnost je senzorično-motorični fenomen v okviru sindroma zgornjega motoričnega nevrona, za katerega je značilen hitrostno odvisen in čezmerno vzdražen tonični refleks na nateg, kar klinično opazimo kot poudarjene tetivne reflekse. Spastično povišan mišični tonus je prisoten pri od 60 % do 85 % oseb s CP (2). Spastičnost onemogoča normalno gibanje in lahko vodi v razvoj kontraktur in deformacij mišično-skeletnega sistema (3). Toksin botulina tipa A (BoNT-A) je učinkovit in varen način zdravljenja žariščne spastičnosti pri otrocih s CP (4). BoNT-A zmanjšuje spastičnost v mišicah in s tem ohranja primeren obseg gibov v sklepih ter tako omogoča pravilnejše vzorce gibanja (4, 5). Zdravljenje spastičnosti izključno z BoNT-A ne zadostuje za doseganje zastavljenih funkcijskih ciljev med rastjo otroka s CP; je pa zdravljenje z BoNT-A lahko vključeno kot pomemben del multimodalnega pristopa zdravljenja spastičnosti za podporo motoričnemu razvoju in doseganju njihovih razvojnih mejnikov (6). Številne raziskave poudarjajo pomen kombiniranja zdravljenja z BoNT-A s fizioterapevtskimi postopki (4). Še vedno ni znano, kakšen naj bi bil najbolj učinkovit fizioterapevtski program po zdravljenju z BoNT-A (6), zato smo s pregledom literature želeli raziskati učinkovitost kombinacije fizioterapevtskih postopkov in uporabe BoNT-A v primerjavi s fizioterapevtskimi postopki pri otrocih CP. Zanimali so nas izboljšanje funkcije hoje in gibljivosti ter zmanjšanje spastičnosti v mišicah.

## METODE

Pregledali smo podatkovne zbirke PubMed, PEDro in Ovid. V zbirki PubMed smo iskali z naslednjo kombinacijo ključnih besed: (cerebral palsy [All Fields]) AND (botulinum toxin OR BTX OR BoNT-A OR Xeomin OR botox OR Dysport [All Fields]) AND (physiotherapy OR physical therapy [All Fields]) AND (children OR child [All Fields]) AND (randomized controlled trial [All Fields]). Z enako kombinacijo ključnih besed smo iskanje ponovili še v drugih podatkovnih zbirkah. Iskanje je zajelo vse objave do 20. februarja 2023.

Vključili smo randomizirane kontrolirane raziskave, objavljene v angleškem jeziku, v katerih so proučevali učinkovitost aplikacije BoNT-A v kombinaciji s fizioterapevtsko obravnavo na izboljšanje telesnih funkcij in zgradbe v primerjavi s fizioterapevtsko obravnavo pri otrocih s spastično obliko CP. Izključili smo raziskave, v katerih kontrolna skupina ni bila vključena v enake fizioterapevtske obravnave kot preiskovalna, oziroma tiste raziskave, v katerih sta obe skupini prejeli BoNT-A. Iz nadaljnje analize smo izključili tudi raziskave, v katerih so proučevali učinek BoNT-A v kombinaciji z uporabo ortoz (brez fizioterapevtskega programa), s serijskim redresijskim mavčenjem, z električnim draženjem ali vadbo hoje na tekočem traku. Izključili smo tudi raziskave, v katerih so BoNT-A aplicirali v težje dostopne mišice (m. iliopsoas) ali v zgornji ud. Dodatno smo na podlagi pregleda seznama literature Cochranovega sistematičnega pregleda (7) v pregled vključili še eno raziskavo, ki je ustrezala merilom. Strategija izbora člankov je predstavljena na Sliki 1.



Slika 1: Diagram poteka PRISMA (8).

Picture 1: Flow chart of PRISMA protocol.

Opomba: RKR=randomizirana kontrolirana raziskava  
 Note: RKR=randomised controlled study

## REZULTATI

V pregled smo zajeli devet kontroliranih randomiziranih raziskav, ki so bile objavljene med letoma 2000 (9) in 2022 (10). Število preiskovancev v posamezni skupini je bilo od šest (10, 11) do 129 (10). Povprečna starost preiskovancev je bila od 1,3 leta (11) do 9,5 leta (12). V vseh raziskavah so bili vključeni otroci s spastično obliko cerebralne paralize. Značilnosti preiskovancev so predstavljene v Tabeli 1.

## Terapevtski postopki

Preiskovanci so bili v šestih raziskavah naključno razdeljeni v kontrolno ali preiskovalno skupino (9, 11, 12, 14–16). V treh raziskavah pa so bili preiskovanci poleg kontrolne skupine razdeljeni še v dve (10, 17) oziroma tri preiskovalne skupine (13). V preiskovalnih skupinah so preiskovancem aplicirali BoNT-A, katerega odmerek je znašal od tri (12) do 30 enot/kilogram telesne teže (13). Mesto vboda je bilo določeno s pomočjo palpacije (9, 11, 13, 14), ultrazvoka (12) ali pa kombinacije različnih metod in tehnik: električno draženje ali palpacija (17) oziroma električno draženje, ultrazvok ali elektromiografija (10). V dveh raziskavah o načinu določanja mesta vboda niso poročali (15, 16). V vseh raziskavah so BoNT-A aplicirali v mišico gastrocnemius, glede na klinično sliko pa po potrebi še v mišico soleus (9, 10, 12, 16), tibialis posterior (10, 12, 16), adduktorje na mišice kolka (12, 14) in skupino zadnjih stegenskih mišic (9, 12, 14). Po aplikaciji BoNT-A so bili preiskovanci vključeni v program fizioterapije, ki je vključeval različne fizioterapevtske postopke (razvojno-nevrološka obravnava, raztezne vaje, vadba proti uporju itd.). V treh raziskavah so preiskovanci nadaljevali z obiskovanjem fizioterapije v domačem okolju (enak obseg kot pred raziskavo) (9, 13, 16), v preostalih šestih raziskavah pa so preiskovanci sledili programu fizioterapije, ki je bil oblikovan za potrebe raziskave

(10–12, 14, 15, 17). V šestih raziskavah so preiskovance po potrebi opremili z ortozami (9, 11–13, 15, 17). V vseh kontrolnih skupinah so bili preiskovanci deležni enakega fizioterapevtskega programa kot v preiskovalnih skupinah. V treh raziskavah so v kontrolni skupini poleg fizioterapije preiskovanci prejeli še aplikacijo fiziološke raztopine (placebo) (9, 10, 13).

Trajanje fizioterapevtskega programa je v kontrolni in preiskovalni skupini znašalo od 15 minut (11) do dve uri na dan (12), frekvenca vadbe pa od enkrat (10) do petkrat tedensko (12, 17). V treh raziskavah avtorji niso poročali natančnega trajanja in frekvenca fizioterapevtske obravnave (9, 13, 16). Trajanje raziskav je bilo od dveh tednov (17) do enega leta (11). Podrobnejši opis zdravljenja z BoNT-A in fizioterapevtski program sta predstavljena v Tabeli 2.

## Merilna orodja in ugotovitve raziskav

V vseh raziskavah so meritve izvedli pred začetkom in ob koncu izvajanja načrtovanega fizioterapevtskega programa, v eni od njih (17) pa še en, dva in tri mesece po zaključku raziskave. Le Tedroffova s sod. (11) je spremljala tudi dolgoročne učinke.

V sedmih raziskavah so proučevali mišični tonus (Tabela 2), ki so ga ocenjevali z Modificirano Ashworthovo lestvico (10–12, 14–17), Tardieujevo lestvico za oceno spastičnosti (10, 12, 16), Sestavljeno lestvico za oceno spastičnosti (*angl.* Composite spasticity scale, CSS) (17) in elektromiografijo (14). Pri primerjavi preiskovalnih in kontrolnih skupin se je v dveh raziskavah (10, 12) mišični tonus statistično značilno zmanjšal štiri tedne po aplikaciji BoNT-A (12). Caglar Okur in sod. (12) poročajo, da se je statistično značilno izboljšanje ohranilo tudi 12 tednov po aplikaciji BoNT-A, medtem ko se je v raziskavi Dimitrove in sod. v (10) statistično značilno razlika 12 tednov po aplikaciji BoNT-A (višji odmerek) ohranila le pri primerjavi rezultatov ene od komponent Tardieujeve lestvice za oceno spastičnosti za mišico gastrocnemius. O statistično značilnem izboljšanju mišičnega tonusa 12 tednov po aplikaciji BoNT-A so poročali še v treh raziskavah (14–16). Poleg tega poročajo, da se je statistično značilno izboljšanje ohranilo tudi šest (16) oziroma 18 mesecev (15) po zadnji aplikaciji BoNT-A.

Grobe gibalne sposobnosti so avtorji proučevali v petih raziskavah, za ocenjevanje so uporabili Test grobih gibalnih funkcij (*angl.* Gross motor function measure, GMFM) (9, 11, 13, 16, 17). O statistično značilnem izboljšanju poročajo le v dveh raziskavah, in sicer 12 tednov po aplikaciji BoNT-A (9, 16). Love in sodelavci (16) so testiranje izvedli tudi šest mesecev po začetku raziskave in ugotovili, da se je statistično značilno izboljšanje ohranilo.

Obseg gibljivosti so proučevali v šestih raziskavah (Tabela 2). Meritve obsegov gibljivosti sklepov so izvedli s pomočjo goniometra (9, 11, 13–15, 17) in elektrogoniometrije (13). Baker in sod. (13) so poročali o statistično značilnem izboljšanju pasivne gibljivosti v zgornjem skočnem sklepu, merjeno pri iztegnjenem in pokrčenem kolenu štiri tedne po aplikaciji višjega odmerka BoNT-A. Izboljšanje se osem oziroma 16 tednov po aplikaciji ni ohranilo. V eni od raziskav so poročali o statistično značilnem iz-

Tabela 1. Značilnosti preiskovancev.

Table 1. Characteristics of participants.

Avtorji	Število (spol), povprečna starost (razpon) Number (sex), mean age (range)		GMFCS stopnja; dominantni nevrološki znaki GMFCS level, dominant neurological signs	Mišični tonus (MAS) Muscle tone (MAS)	Zadnja obravnavna spastičnosti Last spasticity treatment
	Preiskovalna skupina Experimental group	Kontrolna skupina Control group			
Baker et al. (13)	PS1: n = 36 (Ž = 13), 5,4 let (NA) PS2: n = 28 (Ž = 15), 4,9 let (NA) PS3: n = 30 (Ž = 16), 4,8 let (NA)	n = 31 (Ž = 14), 5,5 let (NA)	NA diplegija	NA	> 9 mesecev <sup>▲</sup>
Çağlar Okur et al. (12)	n = 15 (Ž = 9), 9,01 let (3-13)	n = 15 (Ž = 8), 9,46 let (4-13)	NA	> 2	> 6 mesecev
Dimitrova et al. (10)	PS1: n = 125 (Ž = 58), 6,67 let (2-16) PS2: n = 127 (Ž = 57), 6,42 let (2-16)	n = 129 (Ž = 60), 6,67 let (2-15)	I-IV (94,2 % I in II) monoplegija, hemiplegija	≥ 2	≥ 6 mesecev <sup>▲</sup>
El-Etribi et al. (14)	n = 20 (NA), 3,43 let (2,2-5,5)	n = 20 (NA), 3,68 let (2,4-6)	NA diplegija	NA	NA
Hawamdeh et al. (15)	n = 40 (Ž = 16), 6,0 let (NA)	n = 20 (Ž = 9), 5,92 let (NA)	II-IV diplegija	≥ 2	■
Love et al. (16)	n = 12 (NA) 6,87 let (3-12)	n = 12 (NA) 6,92 let (3-13)	I hemiplegija	≥ 2	≥ 6 mesecev
Tedroff et al. (11)	n = 6 (Ž = 3), 1,39 let (0,92-1,92)	n = 9 (Ž = 5), 1,3 let (1-1,83)	I-III (93,3 % I in II) diplegija, hemiplegija	NA	NA
Ubhi et al. (9)	n = 22 (Ž = 12), 5,5 let (2,8-13,9)	n = 18 (Ž = 5), 6,2 let (3,4-16,4)	NA diplegija, hemiplegija	NA	■
Xu et al. (17)	PS1: n = 23 (Ž = 7), 4,61 let (NA) PS2: n = 22 (Ž = 7), 4,95 let (NA)	n = 20 (Ž = 7), 4,31 let (NA)	I-II (63,1 II) diplegija, hemiplegija	≥ 2	■

**Legenda / Legend:** n - število preiskovancev / number of participants; Ž - ženski spol / female gender; PS - preiskovalna skupina / investigation group; NA - ni podatka / data not available; GMFCS - Lestvica grobih gibalnih sposobnosti / Gross motor function scale; MAS - Modificirana Ashworthova lestvica / Modified Ashworth scale; <sup>▲</sup>: med raziskavo so preiskovanci lahko nadaljevali z jemanjem ustaljenega odmerka zdravil za obravnavo spastičnosti / subjects continued to take their usual doses of spasticity medication during the study; ■: kakršnakoli prehodna obravnavna spastičnosti je bila izključitveni dejavnik / any previous treatment of spasticity was an exclusion criteria.

boljšanju pasivne gibljivosti v zgornjem skočnem sklepu, merjeno pri iztegnjenem kolenu 12 tednov po aplikaciji BoNT-A. Slednje se je ohranilo tudi 18 mesecev po aplikaciji (15). O statistično značilnem izboljšanju gibljivosti v kolenskem sklepu (poplitealni koti) eno leto po aplikaciji BoNT-A so poročali Tedroffova in sod. (11). Izboljšanje se je ohranilo tudi tri leta in pol po začetku raziskave. Preiskovanci so v času od enega do treh let in pol od začetka raziskave prejeli v preiskovalni skupini v povprečju tri in pol aplikacij BoNT-A. Poleg tega je v tem času tudi pet otrok iz kontrolne skupine v povprečju štirikrat prejelo BoNT-A.

Hojo so proučevali v petih raziskavah (9-11,14, 17). Vzorec hoje so ocenjevali z Edinburško lestvico za analizo hoje z opazovanjem (10), Lestvico za analizo hoje (*angl.* Physician rating scale, PRS) (14), tridimenzionalno analizo hoje s pomočjo Gillettovega indeksa hoje (*angl.* Gillette gait index, GGI) (11) in video analizo hoje (9). Ubhi in sod. (9) so učinkovitost hoje ocenjevali s fiziološkim indeksom porabe kisika. Le v eni raziskavi

so ocenjevali hitrost hoje (17). Ubhi in sod. (9) so poročali, da se je šest tednov po aplikaciji BoNT-A statistično značilno izboljšala faza opore (prvi stik pete s podlago). Značilno izboljšanje se je ohranilo tudi 12 tednov po začetku raziskave. V drugi raziskavi so poročali o statistično značilnem izboljšanju hoje 12 tednov po aplikaciji BoNT-A (14), medtem ko so Dimitrova in sod. (10) navedli, da se je vzorec hoje statistično značilno izboljšal osem tednov po aplikaciji višjega odmerka BoNT-A, vendar se učinki ob zaključku raziskave niso ohranili.

Ocenjevanje bolečine s pomočjo vidne analogne lestvice so izvedli le v eni raziskavi (12). Štiri tedne po aplikaciji BoNT-A je prišlo do statistično značilnega zmanjšanja občutenja bolečine, izboljšanje je bilo statistično značilno tudi po 12-ih tednih (12). V treh raziskavah so poročali o neželenih učinkih zdravljenja z BoNT-A (9, 11, 17). Rezultati raziskav so podrobneje predstavljeni v Tabeli 2.



Tabela 2: Protokol in rezultati raziskav.

Table 2: Research protocols and results.

Avtorji	Trajanje raziskave <i>Duration of the research</i>	Terapevtski program / Therapeutic program			Rezultati raziskave / <i>Study results</i>			
		PS		PS in/ and KS	Merilna orodja <i>Measurement tools</i>	Obdobja meritev (pred/po začetku raziskave) <i>Measurement periods (before/ after study start)</i>	Vmesni učinki * <i>Intermittent effects</i>	Učinki ob koncu raziskave * <i>Effects at the end of the study</i>
		Aplikacija toksina botulina <i>Botulinum toxin application</i>	Možna mesta (mišica)	Vrsta in odmerek [U/kg TT]				
<b>Baker et al.</b> [13]	16 tednov	m. gastrocnemius	Abobotulinotoksina A PS1: 10 U/kg PS2: 20 U/kg PS3: 30 U/kg ♣	Standardna FT <sup>▲</sup> (dovoljena uporaba pripomočkov za hojo in ortoz) NA (enako kot pred raziskavo)	PROM (m. soleus in gastrocnemius), GMFM, EG (m. gastrocnemius)	pred, po: 4., 8., 16. tednu (PROM, EG) Po: 4., 16. tednu (GMFM)	4. teden: EG (PS1, PS2, PS3), PROM (ES3) 8. teden: EG (ES2)	EG (ES2)
<b>Çağlar Okur et al.</b> [12]	12 tednov	m. gastrocnemius, m. soleus, m. tibialis anterior in ,5 posterior; m. quadriceps, ZSM, ADD kolka	Onabotulinotoksina A, 3 U/kg	RNO, VPU, raztezne in ravnotežne vaje, ortoza (nameščanje v mirovanju) Prve 4 tedne: 2 h, 5-krat/teden <u>Med 5. in 12. tednom</u> (domače okolje): NA	MAS, MTL, VAL	pred, po: 4., 12. tednu	4. teden: MAS, MTL, VAL	MAS, MTL, VAL
<b>Dimitrova et al.</b> [10]	12 tednov	m. gastrocnemius, m. soleus, m. tibialis posterior	Onabotulinotoksina A; PS1: 4 U/kg PS2: 8 U/kg ♣	Standardna FT 60 minut, 1-krat/teden	MAS (m. gastrocnemius), MTL (m. soleus in gastrocnemius), EVGS (GMFCS III-IV)	pred, po: 2., 4., 6., 8., 12. tednu (MAS, MTL) po: 8., 12. tednu (EVGS)	2. teden: MAS (PS1, PS2), MTL (R2-R1 in R1 m. gastrocnemius; PS1, PS2) 4. teden: MAS (PS1, PS2) 6. teden: MAS (PS2), MTL (R2-R1 in R1 m. gastrocnemius; PS1, PS2) 8. teden: MAS (PS1, PS2), MTL (R1 m. gastrocnemius; PS1, PS2), EVGS (PS2)	MTL (R1 m. gastrocnemius; PS2)
<b>El-Etribi et al.</b> [14]	12 tednov	m. gastrocnemius, ADD kolka, ZSM	Onabotulinotoksina A 3-6 U/kg	Aktivno-asistirane vaje (prva 2 meseca), aktivna VPU (3. mesec), raztezne vaje (mečne mišice) 60 minut, 3-krat/teden	MAS, PRS, PROM (m. soleus in gastrocnemius), elektromiografija (razmerje H/M)	pred, po: 4., 8., 12. tednu	NA	MAS, PRS, PROM (m. gastrocnemius, m. soleus) in elektromiografija (razmerje H/M)

<b>Hawamdeh et al.</b> [15]	NA	m. gastrocnemius	Onabotulinotoksin A in abobotulinotoksin A 6-12 U/kg 3 zaporedne aplikacije v intervalu treh do štirih mesecev.	Raztezne vaje, vadba hoje po ravnem in stopnicah, učenje vaj za delo v domačem okolju, podkolenska ortoza 60 minut, 3-krat/teden	MAS, PROM (m. gastrocnemius)	KS: pred, po: 12-15, 27-30 mesecih PS: pred, po: 3., 18. mesecih (po zadnji aplikaciji)	12. teden: MAS, PROM	MAS, PROM
<b>Love et al.</b> [16]	6 mesecev	m. gastrocnemius, m. soleus, m. tibialis posterior	Onabotulinotoksin A NA	Standardna FT <sup>▲</sup> NA (enako kot pred raziskavo)	MAS, MTL (m. gastrocnemius), GMFM-88	pred, po: 4., 12. tednu, 6. mesecih	12. teden: GMFM-88, MAS, R1, R2	GMFM-88, MAS, R1, R2
<b>Tedroff et al.</b> [11]	1 leto	m. gastrocnemius	Onabotulinotoksin A 6 U/kg (2 aplikaciji v razmaku 6-ih mesecev)	Raztezne vaje, nekateri nadaljevali z uporabo ortoz 15 minut, povprečno 5-krat/teden	MAS (plantarni fleksorji, fleksorji kolena), PROM (DF-mišica ni določena, poplitealni koti), GMFM-66, 3D analiza hoje [GGI]	pred, po: 1 letu follow up: po 3,5 letih (MAS, PROM, GMFM-66), po 5-ih letih (3D analiza hoje)	/	ROM (poplitealni koti) Spremljanje: ROM (poplitealni koti), MAS (fleksorne mišice kolena)
<b>Ubhi et al.</b> [9]	12 tednov	m. gastrocnemius, m. soleus, ZSM)	Abobotulinotoksin A 25 U/kg (diplegija), 15 U/kg (hemiplegija) ♣	Standardna FT <sup>▲</sup> , ortoza NA	video analiza hoje, GMFM, PROM (m. gastrocnemius, PCI)	pred, po: 2., 6., 12. tednu	6. tednov: video analiza hoje (kontakt pete ob dostopu)	video analiza hoje (kontakt pete ob dostopu), GMFM-E
<b>Xu et al.</b> [17]	12 tednov	plantarni fleksorji	Lanbotulinotoksin A 3-10 U/kg	RNO, raztezne vaje, VPU, ravnotežne vaje, v funkcijo usmerjena vadba in električna stimulacija, oprema z ortozami Prva 2 tedna: 60-90 min 5-krat/teden. Med 3. in 12. tednom (domače okolje): NA	PROM (m. gastrocnemius), MAS, CSS, GMFM, hitrost hoje	pred, po: 2., 4., 8., 12. tednu	/	/

**Legenda / Legend:** TT - telesna teža / body weight; KS – kontrolna skupina / control group; PS - preiskovalna skupina / experimental group; RNO - razvojno nevrološka obravnava / neuro-developmental treatment; ADD – mišice adduktorji / adductor muscles; ZSM - zadnje stegenske mišice / hamstrings muscles; ♣ - preiskovanci v kontrolni skupini so prejeli placebo (fiziološka raztopina) / subjects in the control group received a placebo (saline solution); VPU - vadba proti uporu / resistance training; FT - fizioterapevtska obravnava / physiotherapy treatment; EG - elektrogoniometrija / electrogoniometry; ▲ - obravnava je potekala v domačem okolju / the treatment took place in the home environment; VAL - Vidna analogna lestvica za oceno bolečine / Visual analogue scale; MAS - Modificirana Ashworthova lestvica / Modified Ashworth scale; MTL - Modificirana Tardieujeva lestvica za oceno spastičnosti / Modified Tardieu scale; EVGS - Edinburška lestvica za analizo hoje z opazovanjem / Edinburgh visual gait scale; PROM - pasivni obseg gibljivosti / passive range of motion; R1 - izmerjen obseg gibljivosti pri občutenem prvem uporu ob hitrem raztegu mišice / measured angle at the felt first resistance during rapid muscle stretch; R2 - izmerjen obseg pasivne gibljivosti / the angle of full passive range of motion; R2-R1 - razlika med obsegom kota komponent R1 in R2 (dinamična komponenta) / the difference between the angles of components R1 and R2 (dynamic component); GGI - Gilletov indeks hoje / Gillette gait index; PCI - indeks fiziološke porabe / physiological cost index; CSS - Sestavljena lestvica za oceno spastičnosti / Composite Spasticity Scale; GMFM - Test grobih gibalnih funkcij / Gross Motor Function Measure; PRS – Lestvica za analizo hoje (modificirana) / Physician rating scale; \* - statistično značilna razlika glede na kontrolno skupino ( $p \leq 0,05$ ) / statistically significant difference compared to the control group ( $p \leq 0,05$ ); ■ – v končno analizo vključeno manjše število preiskovancev: KS (n = 18), PS1 (n = 21), PS2 (n = 26) / a smaller number of participants included in the final analysis: KS (n = 18), PS1 (n = 21), PS2 (n = 26)

## RAZPRAVA

Zdravljenje žariščne spastičnosti z BoNT-A se pri otrocih s CP najpogosteje uporablja z namenom izboljšanja hoje in funkcijskih sposobnosti (18). Prav tako naj bi tudi kombinacija BoNT-A s fizioterapevtsko obravnavo prispevala k izboljšanju funkcijskega stanja (7), kar pa na podlagi Testa grobih gibalnih funkcij potrjujejo avtorji le dveh vključenih raziskav (9, 16). Pri zdravljenju z BoNT-A sta izbira bolnika in čas zdravljenja ključnega pomena. Hägglund in Wagner (19) sta spremljala otroke s CP ter ugotovila, da se je mišični tonus povečeval do 4. leta starosti, nato pa je z razvojem postopno upadal med 4. in 12. letom starosti. Dolgoročne učinke zdravljenja spastično povišanega tonusa z BoNT-A v prvem letu starosti otrok s CP je v našem pregledu spremljala Tedroffova s sodelavci (11) in dolgoročni učinek pripisala aplikaciji zdravila v kritičnem obdobju, ko se spastičnost povečuje. Najpogostejša dinamična deformacija pri otrocih s CP je ekvinus, ki prizadene med 60 % in 80 % otrok v zgodnjem otroštvu (18, 20), zato je spastičnost mišic gastrocnemius ali gastrosoleus najpogostejša indikacija za zdravljenje z BoNT-A pri otrocih s CP (21). Klinični učinki BoNT-A na zmanjšanje spastičnosti naj bi trajali od tri do šest mesecev (18), kar potrjuje tudi večina v pregled vključenih raziskav. O dolgoročnih učinkih po posamezni aplikaciji BoNT-A pa raziskave ne poročajo. Čeprav bo večina otrok, zdravljenih z BoNT-A, sčasoma potrebovala korektivni kirurški poseg, ima odložitev potrebe po tem do starosti 6 do 12 let jasno prednost, saj omogoča, da je kirurških posegov manj (18, 22). Zgodnja terapija zmanjša in lahko prepreči nastanek kontraktur in tako odloži operacijo, medtem ko to ne velja za starejše otroke, ki kažejo omejene gibljivosti in kratkotrajni odgovor na zmanjšanje spastičnosti po aplikaciji BoNT-A zaradi prisotnosti fiksnih kontraktur (18). Avtorji poročajo, da je optimalen čas za zdravljenje starost od dveh do petih let, ko se motorični razvoj nadaljuje in še lahko vplivamo na vzorec hoje (4, 16, 18, 22).

Na podlagi našega pregleda literature ugotavljamo, da je do izboljšanja vzorca hoje prišlo le v dveh od štirih raziskav. Ubhi in sod. (9) so poročali, da se je preiskovancem 12 tednov po aplikaciji BoNT-A statistično značilno izboljšal dostop v fazi opore. Hastings-Ison s sod. (23) je menil, da je lahko izboljšanje dorzalne fleksije v zgornjem skočnem sklepu po aplikaciji BoNT-A prikrito s poslabšanjem iztegnitve v področju kolen in kolkov zlasti pri otrocih s spastično diparezo, o čemer pa Ubhi in sod. (9) niso poročali, saj se niso osredinili na celostni vzorec hoje.

Vpliv BoNT-A na bolečino so proučevali le v eni od vključenih raziskav (12). Mišično-skeletna bolečina kot posledica spastičnosti je pogosto prisotna pri otrocih s CP. Analgetična vloga BoNT-A je sicer kompleksna, vendar obstajajo dokazi, da z injiciranjem BoNT-A lahko zmanjšamo bolečino (4, 24).

V našem pregledu so le v treh raziskavah poročali o neželenih učinkih zdravljenja z BoNT-A, ki so bili blažji in prehodni (9, 11, 17). Vse tri raziskave so poročale o bolečini na mestu aplikacije, Ubhi s sod. (9) je poročal še o povečanem številu padcev in epileptičnem napadu pri otroku z epilepsijo. Opisani neželeni učinki so pričakovani in dobro poznani (5, 18). Čeprav BoNT-A

na splošno velja za varno zdravilo, obstaja vedno več raziskav, ki kažejo, da aplikacija BoNT-A negativno vpliva na strukturo in rast mišic. Kljub izboljšanim kliničnim rezultatom so se pojavili pomisleki glede škodljivih učinkov na morfolologijo mišic (25). Injekcija BoNT-A bi lahko povzročila izgubo kontraktilnih elementov in razraščanje veziva, kar lahko povzroči povečanje kontrakture (20). Lieber s sodelavci je poročal, da so v sicer skrajšanih mišicah otrok s CP našli predolge sarkomere, kar vodi v neučinkovito tvorjenje aktinsko-miozinskih povezav v mišici in prispeva k šibkosti mišic (26). Te značilnosti mišice ob zmanjšanjem potencialu za rast (zmanjšan delež satelitskih celic) (27) pri otroku s CP prispevajo k razvoju kontraktur, nenormalni mehaniki sklepov in nepravilnostim v hoji (3). Nedavna raziskava je proučevala morfolologijo medialne glave mišice gastrocnemius pri otrocih s CP šest mesecev po injiciranju BoNT -A in jih primerjala z mišicami gastrocnemius otrok, ki niso prejeli BoNT-A. Avtorji so poročali o zmanjšani mišični rasti, ki so jo pripisali zmanjšanju prečnega preseka mišice, medtem ko se je rast mišične dolžine skozi čas ohranila ter na podlagi izsledkov priporočali, da med aplikacijama zdravila preteče več kot šest mesecev (25).

V literaturi lahko zasledimo, da bi bilo z namenom preprečevanja atrofije mišičnih vlaken v sklopu zdravljenja z BoNT-A otroke smiselno vključiti v program vadbe proti uporu. Sama časovna umestitev vadbe proti uporu je odvisna od cilja obravnave. Vključitev vadbe pred aplikacijo BoNT-A naj bi preprečila mišično atrofijo, medtem ko naj bi vadba po aplikaciji BoNT-A imela vpliv na izboljšanje motoričnega nadzora. Vadba naj bi vključevala krepitev tako spastičnih kot tudi antagonističnih mišic (28). Kljub majhnemu številu raziskav bi bila lahko vadba proti uporu dodatna terapija, zlasti za preprečevanje izgube moči in atrofije po injiciranju (6).

V klinični praksi se zdravljenje z BoNT-A kombinira z različnimi fizioterapevtskimi postopki. Nedavni sistematični pregled literature je primerjal učinkovitost BoNT-A s placebom in fizioterapevtskimi postopki, ki se uporabljajo za obvladovanje spastičnosti spodnjih udov pri otrocih s CP in so jih avtorji v grobem razdelili v tri skupine (mavčenje, ortoze, običajna oskrba/standardna fizioterapevtska obravnava). Avtorji niso našli visokokakovostnih dokazov v korist BoNT-A. Predvideva se, da je za izboljšanje funkcije hoje, obsega gibljivosti in zmanjšanje spastičnosti zdravljenje z BoNT-A učinkovitejše od placeba. Poleg tega BoNT-A kaže omejeno učinkovitost v primerjavi z običajno oskrbo oziroma standardno fizioterapevtsko obravnavo. Rezultati kažejo tudi, da na področju izboljšanja hoje, funkcijskih sposobnosti, obsega gibljivosti in spastičnosti uporaba BoNT-A verjetno ni bolj učinkovita od serijskega mavčenja (7). Ugotovitve nakazujejo, da bi bilo smiselno povečati fizioterapevtske postopke tam, kjer BoNT-A ni na voljo ali kadar je njegova uporaba omejena s stroški, saj so na podlagi raziskave druge možnosti zdravljenja lahko enako učinkovite.

Na podlagi našega sistematičnega pregleda literature ugotavljamo, da ni mogoče podati jasnih zaključkov o tem, ali je kombinacija BoNT-A in standardnih fizioterapevtskih postopkov bolj učinkovita za izboljšanje telesnih funkcij in zgradbe od standardne

fizioterapevtske obravnave pri otrocih s CP. Rezultati kažejo na to, da dodatek BoNT-A k fizioterapevtski obravnavi značilno vpliva na zmanjšanje mišičnega tonusa in izboljšanje obsega gibljivosti, vendar zaradi kratkega trajanja raziskav ni mogoče sklepati o dolgoročnih učinkih zdravljenja. Kljub zmanjšanju mišičnega tonusa pa avtorji raziskav ne poročajo o izrazitem izboljšanje vzorca hoje in grobih gibalnih funkcij, kar kaže na slabši prenos osnovnega učinka zdravljenja z BoNT-A v funkcijo (vsakodnevne aktivnosti). Pri interpretaciji rezultatov je potrebno upoštevati tudi dejstvo, da so se fizioterapevtski protokoli v raziskavah med seboj razlikovali, da je bilo v večini raziskav vključeno majhno število preiskovancev ter da so avtorji uporabljali različna merilna orodja. Nekatera uporabljena merilna orodja, kot so analiza hoje z opazovanjem in ocenjevanje mišičnega tonusa so relativno subjektivna in je njihova zanesljivost odvisna od izkušenosti preiskovalca in sodelovanja preiskovanca (7), kar lahko potencialno vpliva tudi na izsledke nekaterih vključenih raziskav. Glede na prebrano literaturo se zdi, da je kombinacija zdravljenja z BoNT-A smiselna le pri mlajših otrocih in da je v prihodnje potrebno raziskati najbolj ustrezen protokol fizioterapije, ki bi lahko pripomogel k učinkovitemu zmanjševanju nekaterih negativnih učinkov zdravljenja z BoNT-A na morfolgijo mišice (zlasti atrofijo mišičnih vlaken).

## ZAKLJUČEK

Kombinacija BoNT-A in fizioterapije je učinkovita za zmanjšanje mišičnega tonusa in izboljšanje obsega gibljivosti. Kljub temu pa se zdi, da v klinični praksi prihaja do slabšega prenosa osnovnega učinka zdravljenja z BoNT-A v funkcijo (vsakodnevne aktivnosti). Pri zdravljenju z BoNT-A sta izbira pacienta in čas zdravljenja ključnega pomena. Najbolj primerni kandidati naj bi bili mlajši otroci. Z novejšimi raziskavami prihajajo vedno bolj v ospredje tudi pomisleki glede škodljivih učinkov BoNT-A na morfolgijo mišic.

### Literatura:

1. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(8):571-6.
2. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. 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):816-24.
3. Kerr Graham H, Selber P. Musculoskeletal aspects of cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85(2):157-66.
4. Novak I, Morgan C, Fahey M, Finch-Edmondson M, Galea C, Hines A, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(2):3.
5. Strobl W, Theologis T, Brunner R, Kocer S, Viehweger E, Pascual-Pascual I, et al. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins (Basel).* 2015;7(5):1629-48.
6. Mathevon L, Bonan I, Barnais JL, Boyer F, Dinomais M. Adjunct therapies to improve outcomes after botulinum toxin

injection in children: a systematic review. *Ann Phys Rehabil Med.* 2019;62(4):283-90.

7. Blumetti FC, Belloti JC, Tamaoki MJ, Pinto JA. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):CD001408.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
9. 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(6):481-7.
10. Dimitrova R, Kim H, Meilahn J, Chambers HG, Racette BA, Bonikowski M, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA with standardized physiotherapy for the treatment of pediatric lower limb spasticity: a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial. *NeuroRehabilitation.* 2022;50(1):33-46.
11. Tedroff K, Löwing K, Haglund-Akerlind Y, Gutierrez-Farewik E, Forssberg H. Botulinum toxin A treatment in toddlers with cerebral palsy. *Acta Paediatr.* 2010;99(8):1156-62.
12. Çağlar Okur S, Uğur M, Şenel K. Effects of botulinum toxin a injection on ambulation capacity in patients with cerebral palsy. *Dev Neurorehabil.* 2019;22(4):288-291.
13. Baker R, Jasinski M, Maciag-Tymecka I, 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(10):666-75.
14. El-Etribi MA, Salem ME, El-Shakankiry HM, El-Kahky AM, El-Mahboub SM. The effect of botulinum toxin type-A injection on spasticity, range of motion and gait patterns in children with spastic diplegic cerebral palsy: an Egyptian study. *Int J Rehabil Res.* 2004;27(4):275-81.
15. Hawamdeh ZM, Ibrahim AI, Al-Qudah AA. Long-term effect of botulinum toxin (A) in the management of calf spasticity in children with diplegic cerebral palsy. *Eura Medicophys.* 2007;43(3):311-8.
16. 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.
17. Kaishou Xu, Tiebin Yan, Jianning Mai. A randomized controlled trial to compare two botulinum toxin injection techniques on the functional improvement of the leg of children with cerebral palsy. *Clin Rehabil.* 2009;23(9):800-11.
18. Multani I, Manji J, Hastings-Ison T, Khot A, Graham K. Botulinum toxin in the management of children with cerebral palsy. *Paediatr Drugs.* 2019;21(4):261-81.
19. Hägglund G, Wagner P. Development of spasticity with age in a total population of children with cerebral palsy. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:150.
20. Multani I, Manji J, Tang MJ, Herzog W, Howard JJ, Graham HK. Sarcopenia, cerebral palsy, and botulinum toxin type A. *JBJS Rev.* 2019;7(8):e4.
21. Love SC, Novak I, Kentish M, Desloovere K, Heinen F, Molenaers G, et al. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur J Neurol.* 2010;17 Suppl 2:9-37.
22. Desloovere K, Molenaers G, De Cat J, Pauwels P, Van Campenhout A, Ortibus E, et al. Motor function following multilevel botulinum toxin type A treatment in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(1):56-61.



23. Hastings-Ison T, Sangeux M, Thomason P, Rawicki B, Fahey M, Graham HK. Onabotulinum toxin-A (Botox) for spastic equinus in cerebral palsy: a prospective kinematic study. *J Child Orthop*. 2018;12(4):390-7.
24. Barwood S, Baillieu C, Boyd R, Brereton K, Low J, Natrass G, et al. Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(2):116-21.
25. De Beukelaer N, Weide G, Huyghe E, Vandekerckhove I, Hanssen B, Peeters N, et al. Reduced cross-sectional muscle growth six months after botulinum toxin type-A injection in children with spastic cerebral palsy. *Toxins (Basel)*. 2022;14(2):139.
26. Lieber RL, Steinman S, Barash IA, Chambers H. Structural and functional changes in spastic skeletal muscle. *Muscle Nerve*. 2004;29(5):615-27.
27. Dayanidhi S, Dykstra PB, Lyubasyuk V, McKay BR, Chambers HG, Lieber RL. Reduced satellite cell number in situ in muscular contractures from children with cerebral palsy. *J Orthop Res*. 2015;33(7):1039-45.
28. Williams SA, Elliott C, Valentine J, Gubbay A, Shipman P, Reid S. Combining strength training and botulinum neurotoxin intervention in children with cerebral palsy: the impact on muscle morphology and strength. *Disabil Rehabil*. 2013;35(7):596-605.