



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΠΑΤΡΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

(ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΑΙΓΙΟΥ)

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΛΛΑΝΤΙΚΗΣ ΤΟΞΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ
ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΠΑΡΑΛΥΣΗ**



ΑΡΗΣ ΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ

Επιβλέπων Καθηγητής: Δρ. Γεώργιος Λαγουμιντζής

ΠΑΤΡΑ 2009

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Σελίδα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Κεφάλαιο 1^ο : Εγκεφαλική Παράλυση

1.1.	Ορισμοί και επιδημιολογικά δεδομένα	7
1.2.	Αιτιολογικοί παράγοντες και παθογενετικοί μηχανισμοί	8
1.3.	Ταξινόμηση της Εγκεφαλικής Παράλυσης	13
1.4.	Συνοδευτικά προβλήματα της Εγκεφαλικής παράλυσης	20
1.5.	Πρόγνωση της Εγκεφαλικής παράλυσης	22
1.6.	Αρχές Αντιμετώπισης της Εγκεφαλικής Παράλυσης	24

Κεφάλαιο 2^ο : Το φαινόμενο της σπαστικότητας

2.1	Ο μηχανισμός και οι συνέπειες της σπαστικότητας	28
2.2	Η αντιμετώπιση της σπαστικότητας	32
	Α. Φαρμακευτικές ουσίες	
	Β. Χειρουργικές μέθοδοι	

Κεφάλαιο 3^ο : Η νευρομυϊκή σύναψη και η αλλαντική τοξίνη

3.1.	Η νευρομυϊκή σύναψη	37
3.2.	Η αλλαντική τοξίνη	40

Κεφάλαιο 4^ο : Η χρήση της Αλλαντικής Τοξίνης σε παιδιά με

	Εγκεφαλική Παράλυση (ανασκόπηση κλινικών μελετών)	45
--	---	----

Κεφάλαιο 5^ο: Συζήτηση και Συμπεράσματα

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ ΚΑΙ ΕΙΚΟΝΩΝ

ΠΙΝΑΚΕΣ:

Πίνακας 1. Θετικά και αρνητικά σημεία βλάβης του ανώτερου κινητικού νευρώνα.

Πίνακας 2. Η Κλίμακα μέτρησης της σπαστικότητας MAS (Modified Asworth Scale).

Πίνακας 3. Κλινικές μελέτες εφαρμογής της αλλαντικής τοξίνης σε παιδιά με εγξεφαλική παράλυση.

ΕΙΚΟΝΕΣ:

Εικόνα 1.1 : Υπερηχογραφική εικόνα περικοιλιακής αιμορραγίας

Εικόνα 1. 2: Εικόνα MRI με βλάβες από περιγεννητική ασφυξία

Εικόνα 1. 3: Εικόνα MRI με περικοιλιακή λευκομαλακία

Εικόνες 1.4 – 1.7: Παθολογικές κινητικές αντιδράσεις βρεφών

Εικόνα 2.1: Το μυοτατικό αντανακλαστικό

Εικόνες 3.1 και 3.2: Η νευρομυϊκή σύναψη

Εικόνα 3.3: Η δομή της Αλλαντικής τοξίνης

Εικόνα 3.4: Ο μηχανισμός δράσης της Αλλαντικής τοξίνης

Εικόνα 3.5: Το κλωστηρίδιο της Αλλαντίασης

Εικόνα 4.1 : Η κλίμακα GMFM

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο φυσιοθεραπευτής που θα αποφασίσει να αφιερώσει την επαγγελματική του σταδιοδρομία στην προσφορά βοήθειας σε βρέφη και παιδιά θα αντιμετωπίζει σε καθημερινή βάση ασθενείς με Εγκεφαλική Παράλυση (ΕΠ). Πρόκειται για το συχνότερο, το σοβαρότερο και το πλέον πολυσύνθετο αίτιο νευρολογικής διαταραχής των πρώτων ετών της ζωής.

Η ΕΠ προκαλείται από μια πληθώρα αιτιολογικών παραγόντων που προκαλούν βλάβη στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο κατά την διάρκεια της προ- ή της περι- ή της μετα-γεννητικής περιόδου. Ανεξάρτητα όμως από την αιτία που προκαλεί την εγκεφαλική βλάβη υπάρχουν συγκεκριμένοι τύποι ή μορφές κινητικής διαταραχής με τις οποίες προβάλλει κλινικά η ΕΠ. Εκεί εστιάζει την προσπάθεια του ο φυσιοθεραπευτής προσπαθώντας, σε συνεργασία πάντα με άλλους ειδικούς επιστήμονες, να συμβάλλει στην αποκατάσταση της κινητικότητας του παιδιού. Το έργο του είναι μακροχρόνιο και απαιτεί γνώσεις, υπομονή, επιμονή και πάνω από όλα αγάπη για τα παιδιά.

Το θέμα της ΕΠ μου προκαλούσε πάντα ένα ιδιαίτερο ενδιαφέρον, που ενισχύθηκε από την ευκαιρία που είχα, κατά την διάρκεια της πρακτικής μου εξάσκησης στην Μονάδα του ΕΛΕΠΑΠ στην Αθήνα, να ασχοληθώ προσωπικά ο ίδιος με την φυσιοθεραπευτική αποκατάσταση αρκετών παιδιών με ΕΠ. Αυτός είναι ο λόγος που επέλεξα ως θέμα της Πτυχιακής μου εργασίας την ανασκόπηση των δεδομένων που σχετίζονται με την χρήση της Αλλαντικής τοξίνης για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας σε παιδιά με ΕΠ.

Η Αλλαντική τοξίνη προστέθηκε στο θεραπευτικό μας οπλοστάσιο μόλις πριν 20 περίπου χρόνια και ήδη έχει καθιερωθεί ως μια δόκιμη και αποτελεσματική μορφή ελέγχου της σπαστικότητας, σε συνδυασμό πάντοτε και με άλλες, πιο κλασσικές, μεθόδους αντιμετώπισης.

Από την μελέτη των δεδομένων που έκανα απέκτησα σημαντικές γνώσεις για το συγκεκριμένο αντικείμενο και κινητοποιήθηκε ακόμη πιο πολύ το ενδιαφέρον για το πρόβλημα της ΕΠ.

Από τη παρούσα θέση θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα της εργασία μου κ. Γεώργιο Λαγουμιντζή ο οποίος με καθοδήγησε και με ενθάρρυνε σε όλες τις φάσεις της εργασίας μου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο
Η ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΠΑΡΑΛΥΣΗ

1.1 Ορισμοί και επιδημιολογικά δεδομένα

Ορισμός της Εγκεφαλικής Παράλυσης

Ο όρος Εγκεφαλική Παράλυση (ΕΠ) χρησιμοποιήθηκε αρχικά πριν 100 και περισσότερα χρόνια και, χαλαρά ερμηνευμένος, σημαίνει «παράλυση του εγκεφάλου». Όμως ένας ακριβής ορισμός της ΕΠ παραμένει, ακόμα και σήμερα, ασαφής καθώς η ΕΠ δεν είναι μια συγκεκριμένη ασθένεια αλλά ένας ιατρικός όρος τύπου «ομπρέλας» που χρησιμοποιείται για να περιγράψει μη προοδευτικές βλάβες του εγκεφάλου που σχετίζονται με διαταραχές της κίνησης και της στάσης του σώματος και εμφανίζονται από τα πρώτα στάδια της αναπτυξιακής εξέλιξης (Mutch, 1992).

Πρόσφατα η ΕΠ ορίστηκε ως εξής: *«ένα σύνολο διαταραχών της ανάπτυξης της κίνησης και της στάσης που προκαλεί περιορισμούς στις δραστηριότητες ενός ανθρώπου και που οφείλονται σε μη εξελικτικού τύπου βλάβες που συνέβησαν στον αναπτυσσόμενο εμβρυϊκό ή βρεφικό εγκέφαλο. Οι κινητικές διαταραχές της ΕΠ συχνά συνοδεύονται και από διαταραχές των αισθήσεων, της αντίληψης, της επικοινωνίας και της συμπεριφοράς. Πιθανόν να συνυπάρχει και επιληψία»* (Bax, 2005). Οι βλάβες της ΕΠ αφορούν αποκλειστικά τον εγκέφαλο. Ασθένειες που σχετίζονται με περιφερικά νεύρα ή τον Νωτιαίο Μυελό ή τους μύες αν και προκαλούν πρώιμες κινητικές διαταραχές δεν μπορούν να θεωρηθούν είδος της ΕΠ.

Η ΕΠ είναι, σε παθολογοανατομικό επίπεδο, μια στατική εγκεφαλοπάθεια, δηλ. μια μη προοδευτικού τύπου ασθένεια του εγκεφάλου. Όμως η κλινική εικόνα της ΕΠ μπορεί να αλλάζει καθώς το νευρικό σύστημα του παιδιού ωριμάζει. Αυτό μπορεί να προκαλέσει διαγνωστικές δυσκολίες καθώς σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να δοθεί η εσφαλμένη εντύπωση ότι πρόκειται για κάποιο εκφυλιστικό νόσημα.

Επιδημιολογικά δεδομένα

Στις αναπτυγμένες χώρες η συνολική επίπτωση της ΕΠ είναι 2-2.5 περιπτώσεις ανά 1000 γεννήσεις ενώ η επίπτωση είναι πολύ μεγαλύτερη στα πρόωρα νεογνά (Majnermer, 2004). Στις αναπτυσσόμενες χώρες τα δεδομένα δεν είναι ασφαλή, η επίπτωση όμως της ΕΠ εκτιμάται περί το 1.5-5.6 ανά 1000 γεννήσεις (Stanley, 2000).

Οι εγκεφαλικές βλάβες της ΕΠ συμβαίνουν κατά την εμβρυϊκή ή την νεογνική φάση της ζωής ή μέχρι και τα 3 πρώτα έτη της ζωής. Μεταγενέστερες βλάβες, πέραν των 3 ετών, μπορούν να προκαλέσουν κλινικά παρόμοιες εκδηλώσεις, αλλά σύμφωνα με τον ορισμό, αυτές οι βλάβες δεν είναι ΕΠ. Αν και οι βλάβες που εμφανίζονται στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο προκαλούνται πριν τα 3 έτη, η διάγνωση της ΕΠ σε ορισμένες περιπτώσεις δεν μπορεί να γίνει παρά αργότερα, όταν τα συμπτώματα θα είναι πλέον εμφανή. Μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η διάγνωση δεν πρέπει να γίνεται πριν από τα 5 έτη, έτσι ώστε η κλινική εικόνα να είναι εμφανής και ξεκάθαρη και να μην γίνεται σύγχυση με προοδευτικές ασθένειες (Shevell, 2004; Stanley, 2000; Jacobson, 2004).

1.2 Αιτιολογικοί παράγοντες και παθογενετικοί μηχανισμοί

A. Αιτιολογία και παράγοντες κινδύνου

Η αιτιολογία της ΕΠ δεν είναι πλήρως κατανοητή και οι εγκεφαλικές βλάβες πιστεύεται ότι σχετίζονται με προγεννητικά, περιγεννητικά και μεταγεννητικά συμβάντα ποικίλου χαρακτήρα. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τα εξής: πρόωρος τοκετός, πολύδυμη κύηση, περιορισμένη ενδομήτρια ανάπτυξη, άρρεν φύλο, χαμηλή βαθμολογία APGAR (κλίμακα εκτίμησης της νεογνικής υγείας) ενδομήτριες λοιμώξεις, έλλειψη ιωδίου και δυσλειτουργίες του θυρεοειδούς στη μητέρα, περιγεννητική ασφυξία και αγγειακά επεισόδια του νεογέννητου καθώς και έκθεση της μητέρας σε βαρέα μέταλλα όπως ο υδράργυρος (Stanley, 2000; Jacobsson, 2004; Nelson, 2003).

Η αιτιολογία της ΕΠ είναι πολυπαραγοντική, ωστόσο στις περισσότερες περιπτώσεις η ακριβής παραμένει άγνωστη. Η ερμηνεία των βιβλιογραφικών δεδομένων είναι δύσκολη επειδή πολλές μελέτες περιλαμβάνουν σχετικά μικρό αριθμό περιστατικών και επίσης επειδή πολλές έννοιες δεν ορίζονται με ακρίβεια. Μια συνεχόμενα αυξημένη βιβλιογραφία (Jacobson, 2004) υποστηρίζει ότι υπάρχει σύνδεσμος μεταξύ προγεννητικών, περιγεννητικών και μεταγεννητικών παραγόντων και της ΕΠ. Επιδημιολογικές έρευνες υποστηρίζουν ότι οι προγεννητικοί παράγοντες έχουν τον κυρίαρχο ρόλο (Stanley, 2000; Jacobsson, 2004).

B. Παθογενετικοί μηχανισμοί

Η ΕΠ είναι αποτέλεσμα μιας υποκείμενης δομικής ανωμαλίας του εγκεφάλου. Προγεννητικοί, περιγεννητικοί ή μεταγεννητικοί τραυματισμοί λόγω αγγειακών διαταραχών, τοξίνες και μολύνσεις ή οι παθοφυσιολογικοί κίνδυνοι που συνοδεύουν την προωρότητα μπορούν να προκαλέσουν εγκεφαλικές βλάβες. Τα στοιχεία υποστηρίζουν ότι στο 70-80% των περιπτώσεων σε άτομα με ΕΠ οι προγεννητικοί παράγοντες έχουν το κύριο λόγο (Stanley, 2000; Jacobson, 2004). Σε πολλές περιπτώσεις, η ακριβής αιτία είναι άγνωστη αλλά το πιο πιθανόν είναι να είναι πολυπαραγοντική, δηλ. να ευθύνονται περισσότεροι από ένας παράγοντες. (Jacobsson, 2004).

Οι κύριες φάσεις της ανάπτυξης του ανθρώπινου εγκεφάλου και ο χρόνος κατά τον οποίο αυτές συμβαίνουν είναι οι εξής:

- Πρωτογενής οργάνωση του νευρικού σωλήνα: 3^η - 4^η εβδομάδα κύησης
- Ανάπτυξη του προσεγκέφαλου (το πρόσθιο τμήμα του εγκεφάλου): 2^ο -3^ο μήνας κύησης
- Πολλαπλασιασμός των νευρώνων: 3^{ος} - 4^{ος} μήνας της κύησης
- Μετανάστευση των νευρώνων: 3^{ος} - 5^{ος} μήνας κύησης
- Οργάνωση του εγκεφάλου: από τον 5^ο μήνα της κύησης έως τα πρώτα χρόνια μετά τη γέννηση

- Μυελινοποίηση του εγκεφάλου: από την γέννηση έως τα πρώτα χρόνια μετά τη γέννηση

Δεδομένης της πολυπλοκότητας της ανάπτυξης του εγκεφάλου, βλάβη ή μη φυσιολογική ανάπτυξη, μπορεί να προκληθεί λόγω μιας γενετικής ανωμαλίας, τοξικών ή λοιμωδών παραγόντων και αγγειακών διαταραχών οποιαδήποτε στιγμή, έχοντας σαν αποτέλεσμα τις διάφορες μορφές της ΕΠ. Το αποτέλεσμα της βλάβης δεν εξαρτάται τόσο από την φύση του βλαπτικού παράγοντα αλλά από την χρονική στιγμή κατά την οποία δρα ο βλαπτικός παράγοντας. Για παράδειγμα εγκεφαλική βλάβη πριν την 20^η εβδομάδα μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα σφάλμα στην νευρωνική μετανάστευση, βλάβη μεταξύ της 26^{ης} και 34^{ης} εβδομάδας μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα περικολιακή λευκομαλάκυνση (καταστροφή της λευκής ουσίας) και βλάβη από την 34^η έως 40^η εβδομάδα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα εστιακές ή πολυεστιακές εγκεφαλικές βλάβες (Volpe, 1995).

Η εγκεφαλική βλάβη που οφείλεται σε αγγειακή ανεπάρκεια καθορίζεται από διαφορετικούς παράγοντες όπως: τη στιγμή της βλάβης, την κατανομή του αγγειακού δικτύου του εγκεφάλου, την ικανότητα της ροής του αίματος στον εγκέφαλο και την βιοχημική αντίδραση του εγκεφαλικού ιστού στην μειωμένη οξυγόνωση (Volpe, 1995).

Το βιολογικό στρες και η προωρότητα του εγκεφάλου και της εγκεφαλικής αγγείωσης πιθανόν εξηγούν γιατί η προωρότητα είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ΕΠ. Η μειωμένη αιμάτωση της περικολιακής λευκής ουσίας των πρόωρων βρεφών κάνει αυτήν την περιοχή ευαίσθητη σε βλάβες. Επειδή από εκεί διέρχονται ίνες που ελέγχουν τον τόνο και τις κινήσεις των κάτω άκρων μπορεί να προκληθεί σπαστική διπληγία χωρίς συμμετοχή των άνω άκρων.

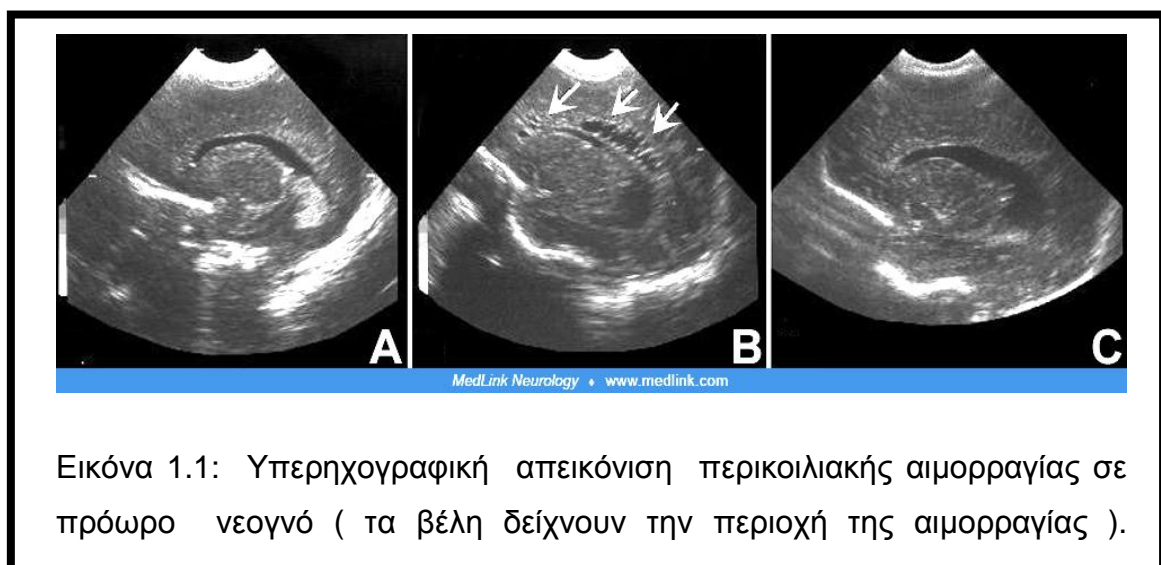
Πολύ συνηθισμένη βλάβη που συνοδεύει την προωρότητα είναι η περικολιακή αιμορραγία. Η περικολιακή αιμορραγία ταξινομείται ανάλογα με την έκτασή της σε 4 βαθμίδες (Papile *et al.*, 1978):

- Περικολιακή αιμορραγία I βαθμού: η αιμορραγία αφορά την υπο-επενδυματική ζώνη
- Περικολιακή αιμορραγία II: υπάρχει υπο-επενδυματική αιμορραγία με επέκταση στις πλάγιες κοιλίες χωρίς όμως διάταση του κοιλιακού συστήματος
- Περικολιακή αιμορραγία III: όπως ανωτέρω αλλά με διάταση του κοιλιακού συστήματος

Περικολιακή αιμορραγία IV: η αιμορραγία επεκτείνεται πέραν της περικολιακοιλιακής ζώνης και σε άλλα τμήματα του εγκεφαλικού παρεγχύματος

Στο τέλος της κύησης, οπότε η αιμάτωση του εγκεφάλου μοιάζει με του ενήλικα, οι αγγειακές βλάβες αφορούν συνήθως την μέση εγκεφαλική αρτηρία με συνέπεια την εμφάνιση σπαστικής ημιπληγικής ΕΠ. Ευαίσθητες περιοχές είναι επίσης περιοχές του φλοιού, οπότε και θα προκληθεί σπαστική τετραπληγία, ή τα βασικά γάγγλια οπότε θα εμφανιστεί η δυσκινητική μορφή της ΕΠ (Volpe, 1995).

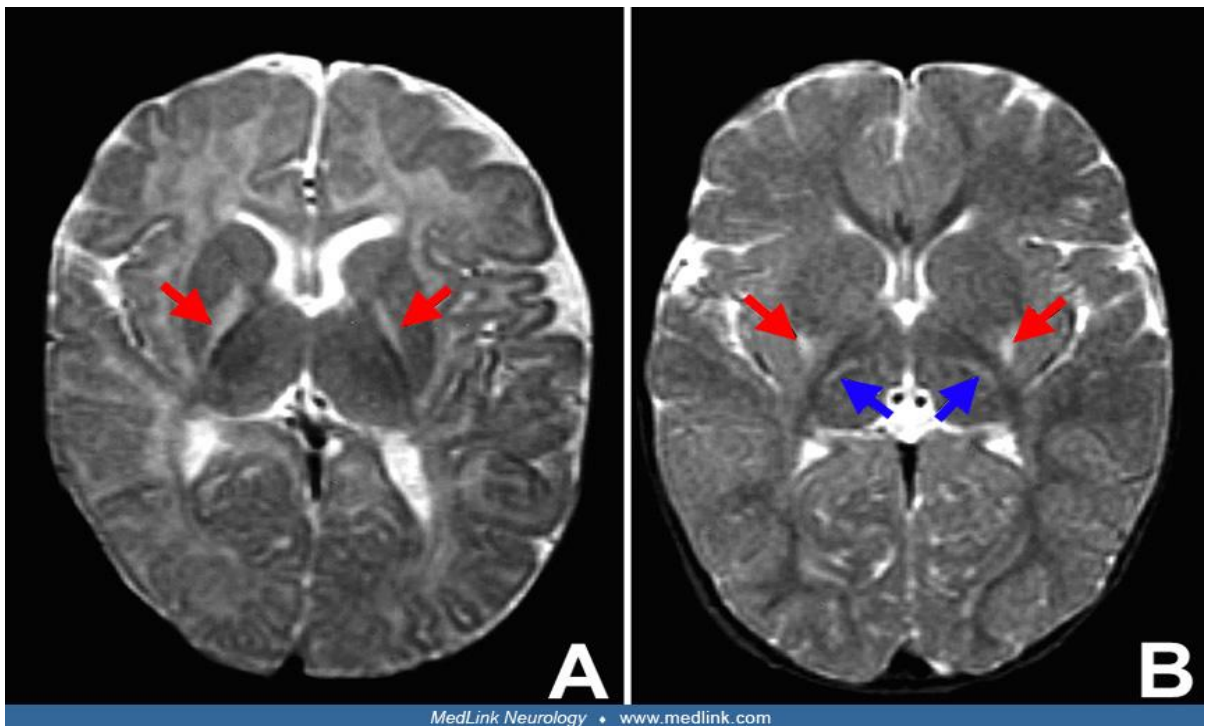
Στις Εικόνες 1.1, 1.2, και 1.3 που ακολουθούν παρουσιάζονται χαρακτηριστικές βλάβες του νεογνικού εγκεφάλου κατά την φάση της περιγεννητικής περιόδου



Εικόνα 1.1: Υπερηχογραφική απεικόνιση περικολιακής αιμορραγίας σε πρόωρο νεογνό (τα βέλη δείχνουν την περιοχή της αιμορραγίας).



Εικόνα 1.2. Μαγνητικές τομογραφίες (ισοστάθμιση T2) νεογνικού εγκεφάλου που απεικονίζουν βλάβες στις περιοχές του θαλάμου, της ωχράς σφαίρας και του ως αποτέλεσμα περιγεννητικής ασφυξίας



Εικόνα 1.3. Μαγνητικές τομογραφίες (ισοστάθμιση FLAIR) νεογνικού εγκεφάλου που απεικονίζουν περικοιλιακή λευκομαλακία

1.3 Ταξινόμηση και κλινικά χαρακτηριστικά της Εγκεφαλικής Παράλυσης

A. Ταξινόμηση και τύποι ΕΠ

Η ΕΠ ταξινομείται είτε ανάλογα με την κυρίαρχη μορφή διαταραχής του μυϊκού τόνου είτε ανάλογα με το ποια άκρα του σώματος έχουν προσβληθεί:

I. Ανάλογα με τον μυϊκό τόνο:

i) *Σπαστική ΕΠ*: η οποία οφείλεται σε βλάβες του εγκεφαλικού φλοιού ή του πυραμιδικού δεματίου, είναι η πιο συχνή μορφή ΕΠ και είναι υπεύθυνη για το περίπου 80% των περιπτώσεων (Stanley, 2000). Η σπαστική ΕΠ χαρακτηρίζεται από σπαστικότητα (αύξηση του μυϊκού τόνου ανάλογα με την ταχύτητα της κίνησης), αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά, κλόνο, και παθολογικό σημείο Babinski.

ii) *Υποτονική ΕΠ*: η οποία χαρακτηρίζεται από διάχυτη υποτονία του κορμού και των άκρων.

iii) *Εξωπυραμιδική ή δυσκινητική ΕΠ*: η οποία χαρακτηρίζεται από παθολογικές ακούσιες κινήσεις.

II. Ανάλογα με το ποια άκρα έχουν προσβληθεί:

i) μονοπληγία,

ii) διπληγία,

iii) τριπληγία,

iv) τετραπληγία

Οι συνηθέστεροι τύποι ΕΠ είναι οι εξής:

α) σπαστική ημιπληγία: μορφή ΕΠ η οποία επηρεάζει κυρίως τη μία μεριά του σώματος, με την σπαστικότητα του άνω άκρου να είναι μεγαλύτερη από το κάτω άκρο. πχ. Σε δεξιά εμπλεκόμενη μεριά το δεξί χέρι εμφανίζει μεγαλύτερη σπαστικότητα από το δεξί πόδι.

β) σπαστική διπληγία: μορφή ΕΠ η οποία επηρεάζει περισσότερο τα κάτω άκρα από τα πάνω.

γ) σπαστική τετραπληγία: μορφή η οποία επηρεάζει και τα 4 άκρα (όλο το σώμα)

δ) δυσκινητική ΕΠ: χαρακτηρίζεται από ακούσιες κινήσεις του τύπου της χορείας, αθέτωσης ή της δυστονίας. Συχνά συνδυάζεται με σπαστικότητα.

ε) μεικτή μορφή ΕΠ: μορφή στην οποία δεν επικρατεί μια συγκεκριμένη διαταραχή του μυϊκού τόνου αλλά συνήθως κυριαρχεί ένα μείγμα σπαστικών και δυστονικών εκδηλώσεων.

στ) υποτονική μορφή ΕΠ: η μορφή αυτή είναι σχετικά σπάνια και εμφανίζει διάχυτη υποτονία του κορμού και των άκρων, με μειωμένα τενόντια αντανακλαστικά και επίμονα αρχέγονα αντανακλαστικά.

B. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της Εγκεφαλικής Παράλυσης

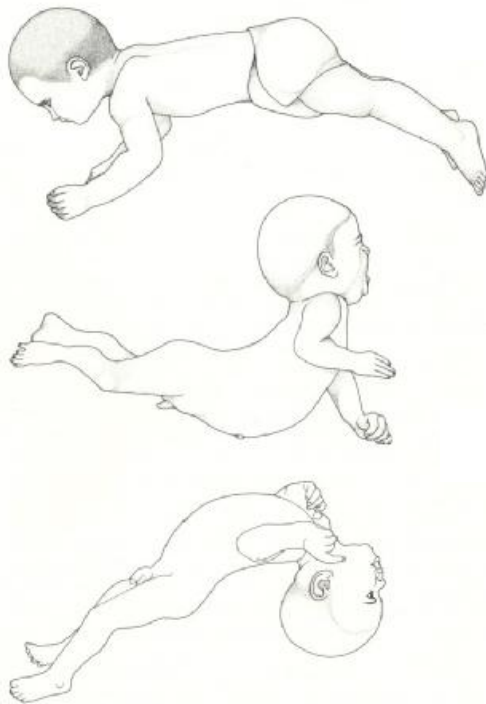
Η αρχική εμφάνιση της ΕΠ περιλαμβάνει πρόωρη υποτονία, η οποία ακολουθείται από σπαστικότητα . Σε γενικές γραμμές η σπαστικότητα δεν εκδηλώνεται μέχρι την ηλικία των 6-12 μηνών (Volpe, 1995). Η νευρολογική εκτίμηση περιλαμβάνει προσεκτική παρακολούθηση του βρέφους και την τυπική νευρολογική εξέτασή του.

- Η παρατήρηση μπορεί να αποκαλύψει μη φυσιολογικό (αυξημένο ή μειωμένο) μυϊκό τόνο στον αυχένα (εικόνα 1.4) ή στο κορμί (εικόνα 1.5), ασύμμετρη στάση, δύναμη, βάδιση ή μη φυσιολογικό συντονισμό κινήσεων.

- Ασθενείς με ΕΠ μπορεί να εμφανίζουν αυξημένα αντανακλαστικά, υποδεικνύοντας την παρουσία βλάβης στον ανώτερο κινητικό νευρώνα. Επίσης εμφανίζουν επιμονή στα αρχέγονα αντανακλαστικά όπως του Μογο και το ασύμμετρο τονικό αντανακλαστικό του αυχένα (Εικόνα 1.6).
- Η ΕΠ μπορεί να περιλαμβάνει υπανάπτυξη ή απουσία των αντισταθμιστικών ή των προστατευτικών αντιδράσεων, όπως το αντανακλαστικό του αλεξιπτώτου (εικόνα 1.7).
- Ασθενής με σπαστική ΕΠ εμφανίζουν σπαστικότητα. Αυτό είναι ορατό από την τάση που έχουν να κρατούν τον αγκώνα σε θέση κάμψης ή τα ισχία σε κάμψη και προσαγωγή με τα γόνατα σε έκταση και ο άκρος πους σε ραιβότητα και ιπποποδία με αποτέλεσμα το περπάτημα στα δάχτυλα.
- Ασθενής με δυσκινητική ή εξωπυραμιδική ΕΠ πιθανότατα εμφανίζουν μειωμένο τόνο στο κεφάλι και τον κορμό και ανωμαλίες στη στάση και κινητικές δυσλειτουργίες όπως: αθέτωση, χορεία, χοραιοαθέτωση και δυστονία.
- Τα διάφορα αντικειμενικά ευρήματα των διαφορετικών τύπων της Ε.Π. περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: σπαστική ημιπληγία, σπαστική διπληγία, σπαστική τετραπληγία και δυσκινησία.



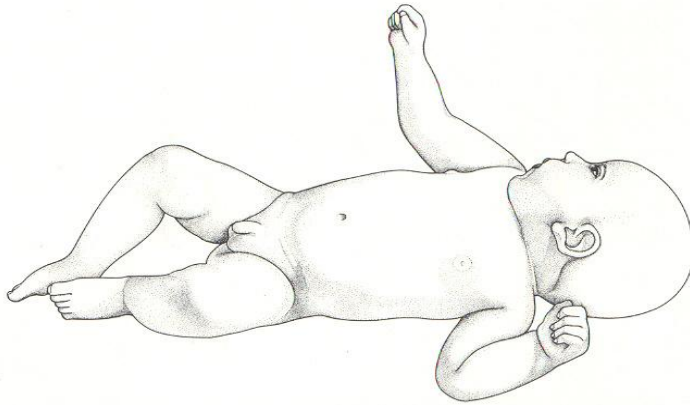
Εικόνα 1.4 Πλήρης υποτονία των αυχενικών μυών που προκαλεί αδυναμία της κεφαλής να ακολουθήσει το κορμί στην δοκιμασία της έλξης προς την καθιστή θέση .



Εικόνα 1.5 Οριζόντια ανάρτηση

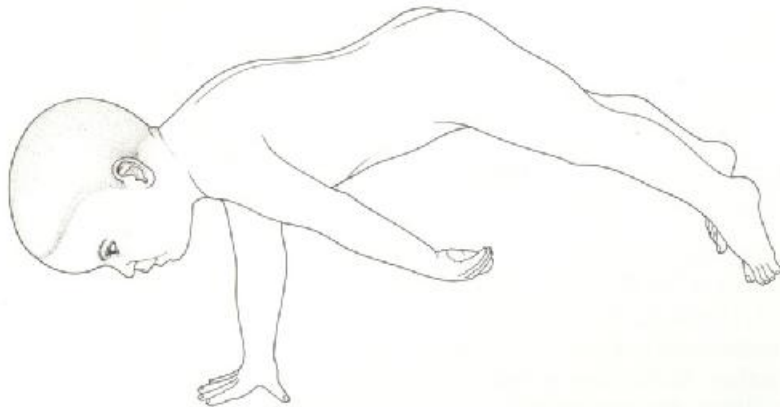
Στην εικόνα της κορυφής εικονίζεται η φυσιολογική στάση με ελαφρά κάμψη των άνω άκρων και ελαφρά έκταση των κάτω άκρων.

Στο κέντρο εικονίζεται βρέφος με έντονη υπερτονία ενώ στην κάτω εικόνα εικονίζεται βρέφος με έντονη υποτονία



Εικόνα 1.6 Το ασύμμετρο τονικό αντανακλαστικό του αυχένα

Με το βρέφος σε ύπτια θέση η κεφαλή στρέφεται προς το ένα ή το άλλο πλευρό. Το χέρι και το πόδι της πλευράς προς την οποία στρέφεται η κεφαλή εκτείνονται ενώ τα άκρα της απέναντι πλευράς κάμπτονται



Εικόνα 1.7 Το αντανακλαστικό του αλεξιπτώτου

Με το βρέφος σε κοιλιακή ανάρτηση ο εξεταστής το προσεγγίζει γρήγορα προς το οριζόντιο επίπεδο και η φυσιολογική αντίδραση συνίσταται σε συμμετρική έκταση και άνοιγμα των άνω άκρων ώστε να «ανακόψουν» την πτώση. Στην εικόνα εκτείνεται μόνον το αριστερό άνω άκρο υποδεικνύοντας έτσι αδυναμία της δεξιάς πλευράς.

Τα κλασικά ευρήματα στους συνηθέστερους τύπους εγκεφαλικής παράλυσης είναι τα εξής:

Σπαστική ημιπληγία

- Ετερόπλευρα νευρολογικά ελλείμματα (κινητικά ή αισθητικά) τύπου ανώτερου κινητικού νευρώνα
- Συνήθως το άνω άκρο επηρεάζεται πιο πολύ από το κάτω άκρο, πρώιμη (πριν τον 1^ο χρόνο) εμφάνιση προτίμησης στη χρήση του υγιούς χεριού και βάδιση με «δρεπανισμό» του κάτω άκρου.
- Ειδικές μαθησιακές δυσκολίες.
- Κινητικές δυσκολίες στη στοματοφαριγγική λειτουργία.
- Ετερόπλευρα αισθητικά ελλείμματα.
- Διαταραχές των οπτικών πεδίων και στραβισμός.
- Κρίσεις επιληψίας.

Σπαστική διπληγία

- τα κάτω άκρα έχουν προσβληθεί σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με τα άνω άκρα.
- Ψαλιδωτό πρότυπο βάδισης με τα ισχία σε κάμψη – προσαγωγή, τα γόνατα σε κάμψη – έσω στροφή και τα πέλματα σε ιπποποδία με συνέπεια τη βάδιση στα δάχτυλα.
- Ειδικές μαθησιακές δυσκολίες και επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται σε μικρότερη συχνότητα απ' ό τι στη σπαστική ημιπληγία.

Σπαστική τετραπληγία

- Όλα τα άκρα επηρεάζονται είτε εμφανίζοντας υπερτονία σε όλο το σώμα είτε κορμική υποτονία σε συνδυασμό με υπερτονία των άκρων.
- Κινητικές δυσκολίες στη στοματοφαριγγική λειτουργία.
- Μεγάλος κίνδυνος νοητικών προβλημάτων.
- Πολλαπλές παθολογικές επιπλοκές.
- Επιληπτικές κρίσεις.

- Τα κάτω άκρα συνήθως επηρεάζονται το ίδιο ή περισσότερο από τα άνω άκρα.
- Εάν τα άνω άκρα επηρεάζονται περισσότερο από τα κάτω άκρα τότε μιλάμε για Ε.Π. με μορφή διπλής ημιπληγίας.

Δυσκινητική ή εξωπυραμιδική ΕΠ

- Πρώιμη εμφάνιση υποτονίας και εμφάνιση ακούσιων κινήσεων μεταξύ του 1^{ου} και του 3^{ου} έτους.
- Τα άνω άκρα επηρεάζονται περισσότερο από τα κάτω άκρα.
- Τα τενόντια αντανακλαστικά είναι φυσιολογικά ή ελαφρά αυξημένα.
- Μικρού βαθμού σπαστικότητα.
- Κινητικές δυσκολίες στη στοματοφαρυγγική λειτουργία.
- Προβλήματα βάδισης.
- Κορμική αστάθεια.
- Αυξημένη πιθανότητα κώφωσης στις περιπτώσεις που οφείλονται σε πυρηνικό ίκτερο.

1.4 Συνοδευτικά προβλήματα της Εγκεφαλικής παράλυσης

Πολλοί ασθενείς με ΕΠ έχουν, εκτός των κινητικών τους προβλημάτων, και άλλα προβλήματα. Αυτό είναι αναμενόμενο καθώς οι διάφορες εγκεφαλικές βλάβες συχνά επηρεάζουν διάφορα εγκεφαλικά κέντρα και λειτουργίες (Odding, 2006; Russman, 2004). Τα προβλήματα αυτά επιπλέκουν και επιβαρύνουν την ΕΠ. Οι συχνότερες επιπλοκές της ΕΠ είναι οι εξής:

Γαστρεντερικά και διατροφικά προβλήματα

- Διαταραχές της σωματικής ανάπτυξης (ύψος και βάρος) λόγω δυσκολιών στη μάσηση και κατάποση, τα οποία οφείλονται σε διαταραχές της στοματοφαρυγγικής λειτουργίας
- Παχυσαρκία, ένα λιγότερο συχνό πρόβλημα. Η διατήρηση του σωστού σωματικού βάρους είναι πολύ σημαντική για άτομα με κινητικές δυσκολίες και άτομα καθηλωμένα σε αναπηρικό αμαξίδιο.
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση που προκαλεί πνευμονία εξ' εισροφήσεως
- Δυσκοιλιότητα
- Οδοντική τερηδόνα

Αναπνευστικά προβλήματα

- Αυξημένος κίνδυνος πνευμονίας εξ' εισροφήσεως
- Χρόνια πνευμονοπάθεια – βρογχοπνευμονική δυσπλασία
- Βρογχολίτιδα και άσθμα

Δερματικά προβλήματα

- Έλκη και πληγές από κατακλύσεις

Ορθοπεδικά προβλήματα

- Αγκυλώσεις ή συγκάμψεις διάφορων αρθρώσεων
- Εξάρθρωμα του ισχίου
- Σκολίωση

Νευρολογικά προβλήματα

- Επιληψία.
- Βαρηκοΐα: είναι ιδιαίτερα συχνή σε βρέφη που παρουσίασαν πυρηνικό ίκτερο (μεγάλη αύξηση της τιμής της χολεριθρίνης)
- Προβλήματα όρασης: ιδιαίτερα συχνά σε πρόωρα βρέφη λόγω βλάβης του αμφιβληστροειδούς χιτώνα
- Διαταραχές των οπτικών πεδίων και στραβισμός

Προβλήματα νοητικά, ψυχολογικά και συμπεριφορολογικά

- Νοητική καθυστέρηση (30%-50%)
- Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητα
- Μαθησιακές δυσκολίες
- Μειωμένη μαθητική πορεία και αυτοεκτίμηση
- Αυξημένη εμφάνιση κατάθλιψης
- Διαταραχές της επεξεργασίας των αισθητικών πληροφοριών
- Αυξημένη συχνότητα αυτισμού

1.5 Πρόγνωση της Εγκεφαλικής παράλυσης

Ασθενείς με σοβαρής μορφή ΕΠ έχουν σημαντικά μικρότερη διάρκεια ζωής. Ασθενείς με ελαφρύτερης μορφής ΕΠ έχουν διάρκεια ζωής σχεδόν ίση με του γενικού πληθυσμό, αν και ελαφρώς μικρότερη (Hemming, 2006; Hemming, 2005; Hutton, 2006). Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα εξαρτώνται από την σοβαρότητα της ΕΠ και από το εάν συνυπάρχουν ιατρικές επιπλοκές όπως αναπνευστικά ή γαστρεντερικά προβλήματα. Ασθενείς με τετραπληγία εμφανίζουν σε πολύ μεγαλύτερη συχνότητα επιληψία, νοητική καθυστέρηση, και εξωπυραμιδικές διαταραχές.

Νοητικές διαταραχές εμφανίζονται πιο συχνά σε άτομα με ΕΠ συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Το συνολικό ποσοστό νοητικής καθυστέρησης σε άτομα με ΕΠ υπολογίζεται περίπου στο 30%-50%. Κάποιες μορφής μαθησιακές δυσκολίες (συμπεριλαμβανομένης και της νοητικής καθυστέρησης) παρατηρούνται σε ποσοστό 75% των ασθενών.

Όσον αφορά την εξέλιξη των κινητικών προβλημάτων των ατόμων με ΕΠ, κάποιες έρευνες έδειξαν ότι το 25% των ασθενών με ΕΠ δεν ήταν σε θέση να περπατούν. Όμως πολλοί ασθενείς με ΕΠ, ειδικά με διπληγία ή ημιπληγία θα μπορέσουν τελικά να περπατήσουν είτε μόνοι τους είτε με κάποια βοηθητικά μέσα. Μια προοπτική μελέτη σε παιδιά έδειξε ότι εάν μπορούσαν να κάτσουν στην ηλικία των 2 ετών είναι ένα καλό προγνωστικό σημάδι ότι τελικά θα μπορέσουν να περπατήσουν, ενώ παιδιά που δεν κάθισαν μέχρι την ηλικία των 4 ετών δεν μπόρεσαν τελικά να περπατήσουν.

Περίπου το 25% των ασθενών με ΕΠ έχουν ελαφρά προβλήματα με ελάχιστο ή καθόλου λειτουργικό περιορισμό στους τομείς της βάδισης, της αυτοεξυπηρέτησης και άλλων δραστηριοτήτων. Περίπου το 50% έχουν μέτρια προβλήματα με αποτέλεσμα αν και λειτουργούν σχετικά ικανοποιητικά δεν μπορούν να ζουν χωρίς επίβλεψη και βοήθεια από τρίτα πρόσωπα. Μόνο το υπόλοιπο 25% έχουν τόσο σοβαρά προβλήματα ώστε να είναι μη ικανοί να βαδίσουν και χρειάζονται εκτεταμένη φροντίδα.

Καθώς ο εγκέφαλος αναπτύσσεται μετά τη γέννηση, ανωμαλίες του μυϊκού τόνου και της κίνησης που εμφανίστηκαν στις πρώτες εβδομάδες ή μήνες της

ζωής βελτιώθηκαν σταδιακά μέχρι τον πρώτο χρόνο της ζωής τους ή και αργότερα. Το πρόγραμμα Εθνικής Περιγεννητικής Φροντίδας των Η.Π.Α. (Nelson, 1986) έδειξε ότι το 50% των παιδιών στα οποία είχε διαγνωσθεί ΕΠ και το 66% των παιδιών στα οποία είχε διαγνωσθεί διπληγία ξεπέρασαν πλήρως τα προβλήματά τους μέχρι την ηλικία των 7 ετών. Αντίθετα κάποια άλλα παιδιά με ΕΠ δεν παρουσίασαν κινητικά προβλήματα μέχρι την ηλικία του 1 ή 2 ετών για να τα εμφανίσουν παρά μόνο στην συνέχεια. Συνεπώς κάποιοι προτείνουν ότι δεν πρέπει να διαγιγνώσκεται η ΕΠ μέχρι την ηλικία των 2 ετών ή και αργότερα.

Με τις κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις πολλοί ασθενείς με ΕΠ είναι δυνατόν να μπορέσουν να ενταχθούν στην κοινωνία και να έχουν μια σωστή ακαδημαϊκή πορεία.

1.6 Αρχές αντιμετώπισης της Εγκεφαλικής Παράλυσης

Οι κινητικές διαταραχές των παιδιών με ΕΠ είναι περίπλοκες. Τα πρωτογενή προβλήματα περιλαμβάνουν: διαταραχές του μυϊκού τόνου (υποτονία ή σπαστικότητα), διαταραχές της στάσης του σώματος και της κίνησης, διαταραχές στην ισορροπία και τον συντονισμό των κινήσεων, μείωση της μυϊκής ισχύος και απώλεια του λεπτομερούς μυϊκού ελέγχου. Τα δευτερογενή μυοσκελετικά προβλήματα περιλαμβάνουν τις μυϊκές συγκάμψεις και τις παραμορφώσεις των οστών οι οποίες αναπτύσσονται σε βάθος χρόνου και ως συνέπεια των πρωτογενών ελλειμμάτων. Τα δευτερογενή προβλήματα επιπλέκουν την κατάσταση και συχνά απαιτούν χειρουργικές επεμβάσεις για την αποκατάστασή τους.

Με δεδομένο ότι θεραπεία της εγκεφαλικής βλάβης που προκαλεί την ΕΠ δεν είναι εφικτή, κάθε άλλη διαθέσιμη μορφή παρέμβασης δεν είναι παρά μια προσπάθεια βελτίωσης της κλινικής εικόνας του ασθενούς. Οι διαθέσιμες μορφές παρέμβασης, άσχετα με το είδος τους, έχουν σαν στόχους τα εξής:

- Την ελαχιστοποίηση των δευτερογενών προβλημάτων (συγκάμψεις και παραμορφώσεις των οστών)
- Την ενίσχυση των αδύναμων μυϊκών ομάδων
- Την βελτίωση της κινητικότητας του ασθενούς
- Την βελτίωση της λειτουργικής αυτονομίας του ασθενούς στο σπίτι, στο σχολείο και στην κοινότητα

Οι μορφές παρέμβασης μπορούν να διακριθούν σε συντηρητικές και επεμβατικές. Στις συντηρητικές μορφές παρέμβασης περιλαμβάνονται η φυσιοθεραπεία, η εργοθεραπεία, η χρήση ορθωτικών μηχανισμών και η χρήση από το στόμα χορηγούμενων φαρμάκων. Στις επεμβατικές μορφές παρέμβασης ανήκουν οι διάφορες ορθοπεδικές επεμβάσεις, η επιλεκτική οπίσθια ριζοτομή και η ενδοραχιαία χορήγηση μπακλοφένης. Μια ενδιάμεση κατηγορία παρέμβασης περιλαμβάνει την ενδομυϊκή έγχυση φαρμάκων όπως η αλλαντική τοξίνη, η αλκοόλη ή η φαινόλη. Οι θεραπευτικές αυτές μέθοδοι

μπορούν να συνδυαστούν μεταξύ τους. Στο Κεφάλαιο αυτό θα ασχοληθούμε συνοπτικά με τις συντηρητικές μορφές παρέμβασης ενώ με τις πιο επεμβατικές μεθόδους θα ασχοληθούμε στο 2^ο Κεφάλαιο.

Φυσικοθεραπεία και εργοθεραπεία

Η φυσικοθεραπεία αποτελεί τον κορμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης ενός παιδιού με ΕΠ. Εστιάζει στην αδρή κινητικότητα του παιδιού και προσπαθεί να βελτιώσει την στάση του κορμού, την ικανότητα καθίσματος, απόκτησης της όρθιας στάσης, την ικανότητα βάδισης είτε αυτά επιτυγχάνονται αυτόνομα είτε με την βοήθεια ορθωτικών μηχανισμών ή αναπηρικού αμαξιδίου. Παρά τον κυρίαρχο ρόλο της φυσικοθεραπείας τα ερευνητικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της είναι μάλλον ασαφή. Πολλές από τις δημοσιευμένες μελέτες πάσχουν από σοβαρά μεθοδολογικά προβλήματα (Anttila, 2006) με συνέπεια να εκφράζονται ακόμα και σοβαρές αμφιβολίες για την ίδια της αξία της φυσιοθεραπευτικής παρέμβασης (Bax, 2001). Παρόλα αυτά υπάρχει μια γενική συμφωνία ότι ακόμα και με την έλλειψη επαρκώς τεκμηριωμένης αποτελεσματικότητας η φυσικοθεραπεία πρέπει να είναι ο κύριος άξονας παρέμβασης στα παιδιά με ΕΠ (Bax, 2001; Michaud, 2004).

Η πλέον διαδομένη και παραδοσιακή φυσιοθεραπευτική μέθοδος είναι η νευροαναπτυξιακή θεραπεία πιο γνωστή και ως μέθοδος Bobath. Βασισμένη στην θεωρία της ιεραρχικής ανάπτυξης των διάφορων κινητικών αντανακλαστικών η μέθοδος αυτή επιδιώκει να ομαλοποιήσει τον μυϊκό τόνο, να αναστείλει τα παθολογικά αντανακλαστικά και να διευκολύνει την φυσιολογική κινητικότητα (Bobath, 1967). Αν και η μέθοδος Bobath έχει φανατικούς οπαδούς οι έρευνες δεν έχουν αποδείξει ότι υπερέχει συγκριτικά με άλλες θεραπευτικές μεθόδους (Fettters, 1996; Buttler, 2001).

Η εργοθεραπεία στοχεύει στην βελτίωση της λεπτής κινητικότητας, του οπτικο-κινητικού και αισθητηριακού συντονισμού με σκοπό την βελτίωση καθημερινών δραστηριοτήτων όπως το φαγητό, η χρήση του μπάνιου και της τουαλέτας κλπ

Ωστόσο η εργοθεραπεία δεν είναι μια καθορισμένη μέθοδος με συγκεκριμένες θεραπευτικές διαδικασίες αλλά εφαρμόζεται με διάφορα πρωτόκολλα από διάφορους θεραπευτές. Η εργοθεραπεία έχει βρεθεί ισάξιας αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με εντατική νευροαναπτυξιακή θεραπεία (Law, 1997) ενώ μια άλλη μελέτη απέδειξε την αποτελεσματικότητά της στην σπαστική ημιπληγία (Novak, 2007) αλλά και μετά από έγχυση αλλαντικής τοξίνης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο
ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

2.1 Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΟΙ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Ο μυϊκός τόνος είναι η ελαφριά κατάσταση σύσπασης στην οποία βρίσκονται οι μύες ακόμα και όταν δεν κινούνται. Ο μυϊκός τόνος ελέγχεται κλινικά όταν ο εξεταστής κινητοποιεί παθητικά διάφορες αρθρώσεις (συνήθως τις μεγάλες) και εκτιμώντας τον βαθμό της μυϊκής αντίστασης. Τα είδη διαταραχής του μυϊκού τόνου είναι η υποτονία και η υπερτονία. Η υπερτονία έχει δύο διαφορετικούς τύπους : την δυσκαμψία (παρατηρείται συνήθως σε εξωπυραμυδικές διαταραχές) και την σπαστικότητα.

Η σπαστικότητα ορίζεται ως μια «αύξηση του μυϊκού τόνου συνοδευόμενη από υπερδραστήρια τενόντια αντανακλαστικά, η οποία εξαρτάται από την ταχύτητα της παθητικής κίνησης και προκαλείται από υπερδιεγερσιμότητα του μυοτατικού αντανακλαστικού των προσβεβλημένων μυών» (Young 1994; Francisco and Ivanhoe 1997). Ο Young αργότερα προσέθεσε στην έννοια της σπαστικότητας και ορισμένα θετικά και αρνητικά συμπτώματα τα οποία συνοδεύουν τις βλάβες του ανώτερου κινητικού νευρώνα (Young 1994). Τα συμπτώματα αυτά περιγράφονται στον Πίνακα 2.1 που ακολουθεί.

Θετικά σημεία	Αρνητικά σημεία
Αύξηση μυϊκού τόνου	Μυϊκή αδυναμία
Αύξηση τενόντιων αντανακλαστικών	Εύκολη μυϊκή κόπωση
Εμφάνιση μυϊκού κλόνου	Διαταραχή λεπτής κινητικότητας
Εμφάνιση εκτατικού αντανακλαστικού (σημείο Babinski)	Απώλεια επιδεξιότητας των κινήσεων
Απελευθέρωση παθολογικών καμπτικών μυϊκών αντιδράσεων	Πρώιμη εμφάνιση υποτονίας

Πίνακας 2.1. Θετικά και αρνητικά σημεία βλάβης του ανώτερου κινητικού νευρώνα

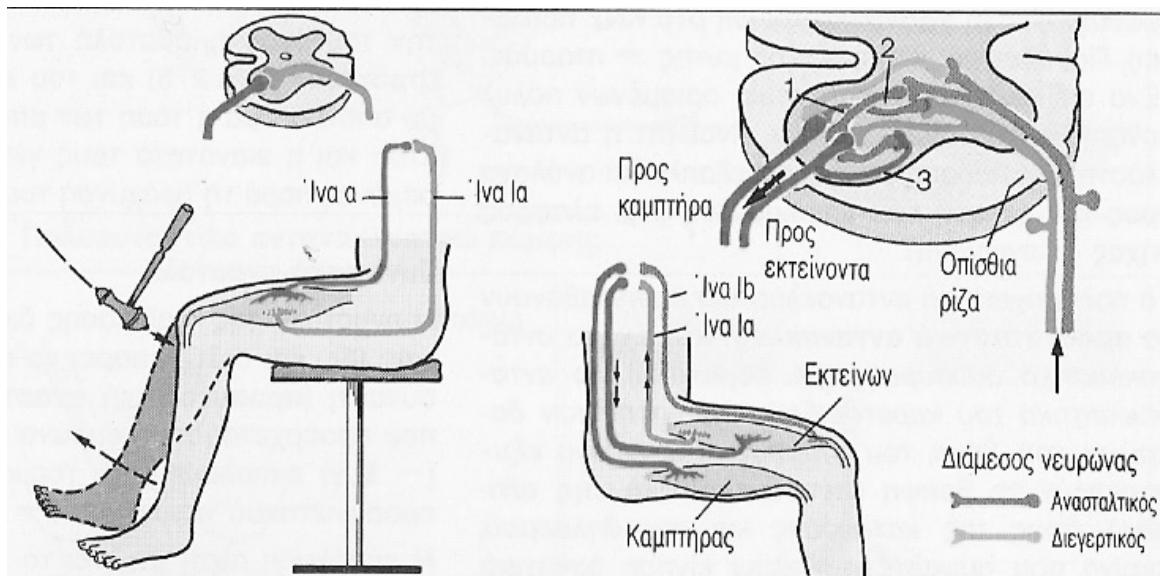
Η σπαστικότητα μπορεί να προκληθεί από διάφορες, διάχυτες ή εντοπισμένες, βλάβες των ημισφαιρίων, του εγκεφαλικού στελέχους ή του νωτιαίου μυελού (Dimitrijevic 1991; Frerebeau et al 1991; Albright 1996). Τέτοιες βλάβες είναι η εγκεφαλική παράλυση, η κρανιοεγκεφαλική κάκωση, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, η κατά πλάκας σκλήρυνση, ο τραυματισμός του νωτιαίου μυελού κλπ. Όσον αφορά την ΕΠ, τα ακριβή είδη εγκεφαλικών βλαβών που την χαρακτηρίζουν, έχουν αναφερθεί αναλυτικά στο προηγούμενο Κεφάλαιο. Οι εκδηλώσεις της σπαστικότητας είναι δυνατόν να διαφοροποιούνται ανάλογα με την εντόπιση της βλάβης.

Ο μηχανισμός που οδηγεί στην σπαστικότητα είναι περίπλοκος και πολυπαραγοντικός. Κυρίαρχη σημασία έχει η υπερδιεγερσιμότητα του μυοτατικού αντανακλαστικού το οποίο παριστάνεται και αναλύεται στην Εικόνα 2.1. Όταν λόγω εγκεφαλικής βλάβης, όπως πχ. στην περίπτωση της ΕΠ, γίνει διακοπή των ρυθμιστικών ώσεων των κατερχομένων από τον εγκέφαλο φλοιονωτιαίου, αιθουσονωτιαίου και δικτυονωτιαίου δεματίων προκαλείται υπερτονία (τύπου σπαστικότητας) των μυών και παθολογική αύξηση των τενόντιων αντανακλάσεων.

Παρατηρείται ακόμη ότι εμφανίζεται μειωμένη παλίνδρομη αναστολή των ανταγωνιστών μυών, μειωμένη προσυναπτική αναστολή των Ια κεντρομόλων νευρικών ινών και μειωμένη μη παλίνδρομη αναστολή μέσω των ΙΙb κεντρομόλων ινών (Young 1994; Filloux 1996)

Η σπαστικότητα χαρακτηρίζει όλες τις σπαστικές μορφές της ΕΠ: σπαστική μονοπληγία ή διπληγία ή τριπληγία ή τετραπληγία. Η σπαστικότητα προσβάλλει χαρακτηριστικά τους αντι-βαρυτικούς μύες με συνέπεια τα άνω άκρα να βρίσκονται σε θέση κάμψης (αγκώνας / καρπός) και πρηνισμού (το αντιβράχιο) και τα κάτω άκρα σε θέση υπερέκτασης (ισχίο / γόνατο / ποδοκνημική) και προσαγωγής (ισχίο). Ο ασθενής όταν βαδίζει έχει τα γόνατα ελαφρά λυγισμένα και όταν βαδίζει εμφανίζει το φαινόμενο του δρεπανισμού ή του ψαλιδισμού (επί ημιπληγίας ή διπληγίας αντίστοιχα). (Frerebeau et al 1991; Adams et al 1997)

Η κλινική εξέταση γίνεται με τον ασθενή ξαπλωμένο και ήρεμο. Οι μεγάλες αρθρώσεις (ώμος / αγκώνας / καρπός / ισχίο / γόνατο / ποδοκνημική) κινητοποιούνται από τον εξεταστή αρχικά με αργό ρυθμό και στην συνέχεια με προοδευτικά αυξανόμενη ταχύτητα. Όταν η σπαστικότητα είναι μικρού βαθμού η αυξημένη αντίσταση θα παρατηρηθεί μόνον όταν κινητοποιείται με μεγάλη ταχύτητα. Όταν η σπαστικότητα είναι μεγάλου βαθμού η αυξημένη αντίσταση παρατηρείται από την αρχή και μπορεί να εμφανιστεί το «φαινόμενο του σουγιά».



Εικόνα 2.1 : Το μυοτατικό αντανακλαστικό.

Αισθητικές ώσεις (από τις μυϊκές ατράκτους και τα τενόντια σωματίδια του Golgi) μεταφέρονται με ίνες τύπου Ia και εισέρχονται στον Νωτιαίο Μυελό μέσω των οπίσθιων ριζών. Εκεί συνάπτονται, είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω βραχέων διάμεσων γ-κινητικών νευρώνων, με τους α-κινητικούς νευρώνες των προσθίων κεράτων. Η πυροδότηση των α-νευρώνων προκαλεί σύσπαση του μύος. Με τον τρόπο αυτό ο μύς διατηρεί σχετικά σταθερό το μήκος του.

Η «ευαισθησία» του αντανακλαστικού ρυθμίζεται, μέσω των γ-κινητικών νευρώνων, από ώσεις που κατέρχονται από ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα μέσω των φλοιονωτιαίου, αιθουσονωτιαίου και δικτυονωτιαίου δεματίων. Σε περιπτώσεις εγκεφαλικής βλάβης οι ρυθμιστικές αυτές ώσεις διαταράσσονται και οδηγούν σε υπερδιεγερσιμότητα του μυοτατικού αντανακλαστικού με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση σπαστικότητας και υπερβολικά έντονων τενόντιων αντανακλάσεων.

Σε βαριές περιπτώσεις οι αρθρώσεις είναι πολύ δύσκολο ή και αδύνατον να κινητοποιηθούν (Dimitrijevic 1991). Ο βαθμός της σπαστικότητας κλιμακώνεται βάσει της κλίμακος Asworth από 1 έως 5 (Albright 1996).

Η σπαστικότητα συνοδεύεται πάντα από αύξηση των τενόντιων αντανακλαστικών και θετικό σημείο Babinski (ραχιαία έκταση του μεγάλου δακτύλου του άκρου ποδός). Τα αντανακλαστικά μπορεί επίσης να εκλύονται ακόμα και μετά από πλήξη περιοχών σχετικά μακριά από τον τένοντα (Zidar and Dimitrijevic 1991).

Η σπαστικότητα προκαλεί αφενός αρνητικά αλλά και θετικά φαινόμενα στον ασθενή. Στα αρνητικά φαινόμενα συγκαταλέγονται οι δυσκολίες στην επιδεξιότητα των κινήσεων και η δυσχέρεια σε καθημερινές δραστηριότητες, μυϊκές συγκάμψεις, εξάρθρηματα, δερματικές αλλοιώσεις (λόγω πιεστικών φαινομένων), δυσλειτουργία του εντέρου και της κύστεως, δυσλειτουργία αναπνευστική. Αντιθέτως η σπαστικότητα μπορεί να βοηθά στην πραγματοποίηση ορισμένων κινήσεων, να υποστηρίζει την κυκλοφορία του αίματος και να προστατεύει από θρομβώσεις φλεβών. Τα «συν και πλην» της σπαστικότητας πρέπει να υπολογίζονται προσεκτικά όταν σχεδιάζεται η θεραπευτική παρέμβαση με φάρμακα, χειρουργικές επεμβάσεις κλπ. (Zidar and Dimitrijevic 1991).

Η σπαστικότητα οδηγεί σε περιορισμό της κινητικότητας του ασθενούς με αρνητικές συνέπειες όπως:

- Δερματικά έλκη (λόγω πίεσης)
- Καρδιαγγειακά προβλήματα
- Θρομβοφλεβίτιδα
- Περιορισμός εύρους τροχιάς πολλών αρθρώσεων
- Μόνιμες συγκάμψεις αρθρώσεων
- Οστεοπόρωση
- Δυσλειτουργία του εντέρου και της κύστεως

Η ποιότητα ζωής του ασθενούς επηρεάζεται αρνητικά στους τομείς της κινητικότητας, της αυτό-εξυπηρέτησης, της υγιεινής, της ψυχικής διάθεσης και της σεξουαλικής δραστηριότητας (Francisco and Ivanhoe 1997).

2.2 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

A. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Διάφορα φάρμακα χρησιμοποιούνται για να αντιμετωπισθεί η σπαστικότητα, όμως συχνά εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπνηλία, καταστολή, σύγχυση, και κόπωση.

Οι βενζοδιαζεπίνες, όπως πχ. η **Διαζεπάμη**, σπανίως χρησιμοποιούνται εξαιτίας της ισχυρής κατασταλτικής τους δράσης. Οι βενζοδιαζεπίνες ενδείκνυνται σε βλάβες του Νωτιαίου Μυελού ως αποτέλεσμα τραυματισμού, σκλήρυνσης κατά πλάκας ενώ περιστασιακά μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε εγκεφαλικές βλάβες όπως οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, η εγκεφαλική παράλυση και τα αγγειακά επεισόδια. Η δράση τους οφείλεται στην ενίσχυση των μετασυναπτικών επιδράσεων του GABA. Στα κλινικά τους αποτελέσματα περιλαμβάνονται η μειωμένη αντίσταση στην παθητική κινητοποίηση των διάφορων αρθρώσεων, η μείωση των επώδυνων μυϊκών σπασμών και η μείωση των τενόντιων αντανάκλαστικών. Η πλέον χρησιμοποιούμενη ουσία είναι η Διαζεπάμη με αρχική δόση τα 2 mgf 3 φορές την ημέρα με μέγιστη δόση τα 20 mgf 3 φορές την ημέρα.

Άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται κατά της σπαστικότητας είναι η **Μπακλοφένη** η οποία δρα με τρόπο παρεμφερή με την Διαζεπάμη (Francisco and Ivanhoe 1997). Η ουσία αυτή ενδείκνυται σε περιπτώσεις όπου η σπαστικότητα οφείλεται σε βλάβες του Νωτιαίου Μυελού και τα κλινικά της αποτελέσματα είναι η μειωμένη αντίσταση στην παθητική κινητοποίηση των διάφορων αρθρώσεων, η μείωση των επώδυνων μυϊκών σπασμών και η μείωση των τενόντιων αντανάκλαστικών. Επειδή η Μπακλοφένη δεν διαπερνά τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό αποτελεσματικά συχνά θα χρειαστούν εξαιρετικά υψηλές δόσεις για να ελεγχθεί η σπαστικότητα. Για την επίλυση αυτού του προβλήματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια υποδόρια

τοποθετούμενη αντλία η οποία μέσω καθετήρα διοχετεύει την Μπακλοφένη κατευθείαν στον υπαραχνοειδή χώρο. Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την μείωση της σπαστικότητας με σχετικά μικρές δόσεις και θεωρείται πολύ αποτελεσματική (Im and McDonald 1997, Francisco and Ivanhoe 1997).

Αντίθετα με τα προηγούμενα φάρμακα τα οποία δρούν στο ΚΝΣ η ουσία **Νταντρολένη** δρα περιφερικά στο επίπεδο των μυϊκών ινών προκαλώντας μείωση της έντασης σύσπασης των μυών. Επειδή όμως η δράση της δεν είναι επιλεκτική κατά των μυών με σπαστικότητα και επηρεάζει όλους τους μύες μπορεί να προκληθεί γενικευμένη αδυναμία η οποία μπορεί να καταστείλει ακόμα και την αναπνοή. Τα κλινικά αποτελέσματα της Νταντρολένης είναι η μείωση του μυϊκού τόνου, η μείωση των αντανακλαστικών και η μείωση των μυϊκών σπασμών και του κλόνου. Η χρήση του φαρμάκου αυτού ενδείκνυται σε διάφορες εγκεφαλικές βλάβες.

Μια άλλη ομάδα φαρμακευτικών ουσιών κατά της σπαστικότητας περιλαμβάνει την **κλονιδίνη και την τιζανιδίνη** οι οποίες είναι αγωνιστές των α₂ νοραδρενικών υποδοχέων και αναστέλλουν τις εγκεφαλικές ευοδωτικές ώσεις προς την κατώτερη κινητική οδό (Young 1994; Francisco and Ivanhoe 1997). Η τιζανιδίνη φέρεται να έχει επιλεκτική δράση κατά των σπαστικών, μόνον, μυών και έτσι αποφεύγεται ο κίνδυνος της αναπνευστικής καταστολής. Οι παρενέργειές της περιλαμβάνουν υπνηλία, την ζάλη και την ξηροστομία. Έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως σε περιπτώσεις σκλήρυνσης κατά πλάκας και, σπανιότερα, σε εγκεφαλικής προέλευσης σπαστικότητα.

Άλλη μορφή θεραπείας είναι η **χημική νευρόλυση** με την οποία μπλοκάρεται η αγωγή των νευρικών ώσεων σε συγκεκριμένα νεύρα μέσω της τοπικής έγχυσης φαινόλης ή αλκοόλης (Young 1994; Francisco and Ivanhoe 1997).

Νεότερες φαρμακευτικές θεραπείες για την σπαστικότητα περιλαμβάνουν την χρήση της **Αλλαντικής Τοξίνης**, θέμα το οποίο θα αναπτυχθεί στο επόμενο Κεφάλαιο.

B. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Οι συνηθέστερες επεμβάσεις για αντιμετώπισης της σπαστικότητας και των επιπλοκών της είναι ορθοπεδικού χαρακτήρα και περιλαμβάνουν τις εξής μεθόδους:

Απελευθέρωση συγκάμψεων: Ο τένοντας ενός μυός που έχει μόνιμη και έντονη βράχυνση διατέμενεται, η άρθρωση τοποθετείται σε πλέον σωστή γωνία και ακολουθεί τοποθέτηση γύψου. Σταδιακά ο τένοντας αναγεννάται και η άρθρωση αποκτά πλέον μεγαλύτερο εύρος κίνησης. Για καλύτερα αποτελέσματα μπορεί να χρειαστούν επανειλημμένες τοποθετήσεις γύψων έως ότου η άρθρωση αποκτήσει ομαλή λειτουργία.

Μια άλλη τεχνική είναι η **τενοντο-μετάθεση**: στην περίπτωση αυτή ο τένοντας ενός σπαστικού μυός μεταφέρεται σε άλλη θέση με αποτέλεσμα να μην μπορεί πλέον να ασκεί έλξη και να παραμορφώνει την άρθρωση .

Η **οστεοτομία** αφορά επέμβαση στα οστά με σκοπό να τους δώσει ένα πλέον φυσιολογικό σχήμα ή να τοποθετηθούν σε πλέον φυσιολογική θέση.

Η **αρθρόδεση** αφορά στην συμπαγή σύνδεση οστών τα οποία φυσιολογικά κινούνται ανεξάρτητα. Για παράδειγμα στην τριπλή αρθρόδεση του άκρου ποδός , οι τρεις αρθρώσεις του αποκαλύπτονται, τα οστά συνδέονται με βίδες, τοποθετείται ένας νάρθηκας και τα οστά αφήνονται να επουλωθούν. Τα αποτελέσματα είναι συχνά πολύ ικανοποιητικά καθώς ο ασθενής μπορεί να στηρίξει άμεσα το βάρος του και να περπατήσει (WE MOVE 2007).

Άλλη θεραπευτική μέθοδος είναι η **ριζοτομία**, δηλαδή η νευροχειρουργική διατομή επιλεγμένων οπίσθιων νευρικών ριζών. Με την μέθοδο αυτή επιδιώκεται η μείωση της σπαστικότητας, η βελτίωση της κινητικότητας του ασθενούς και η μείωση της αναγκαιότητας χειρουργικών επεμβάσεων (Chicoine et al 1997). Πρόβλημα όμως αποτελεί το ενδεχόμενο πρόκλησης υπερβολικής υποτονίας και μυϊκής αδυναμίας (Im and McDonald 1997). Το ενδεχόμενο εμφάνισης σκολίωσης ή

λόρδωσης μετά από ριζοτομή κυμαίνεται από 25 – 50% (Turi and Kalen 2000; Johnson et al 2004).

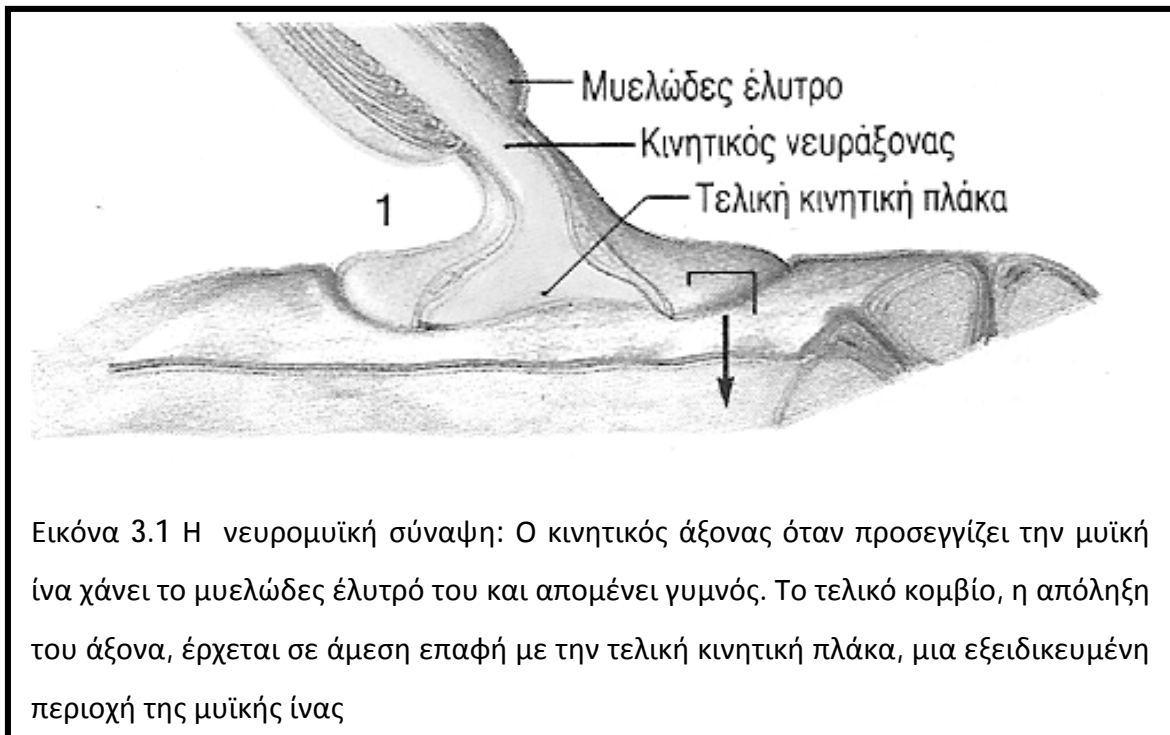
Η μέθοδος αντιμετώπισης της σπαστικότητας που θα επιλεγθεί να χρησιμοποιηθεί εξαρτάται από τις ιδιαιτερότητες του κάθε περιστατικού. Σε αρκετές περιπτώσεις μάλιστα μπορεί να συνδυασθούν διαφορετικές μέθοδοι. Πάντα ξεκινάμε από τις απλούστερες και λιγότερο επεμβατικές μεθόδους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

Η ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΗ ΣΥΝΑΨΗ ΚΑΙ Η ΑΛΛΑΝΤΙΚΗ ΤΟΞΙΝΗ

3.1. Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ

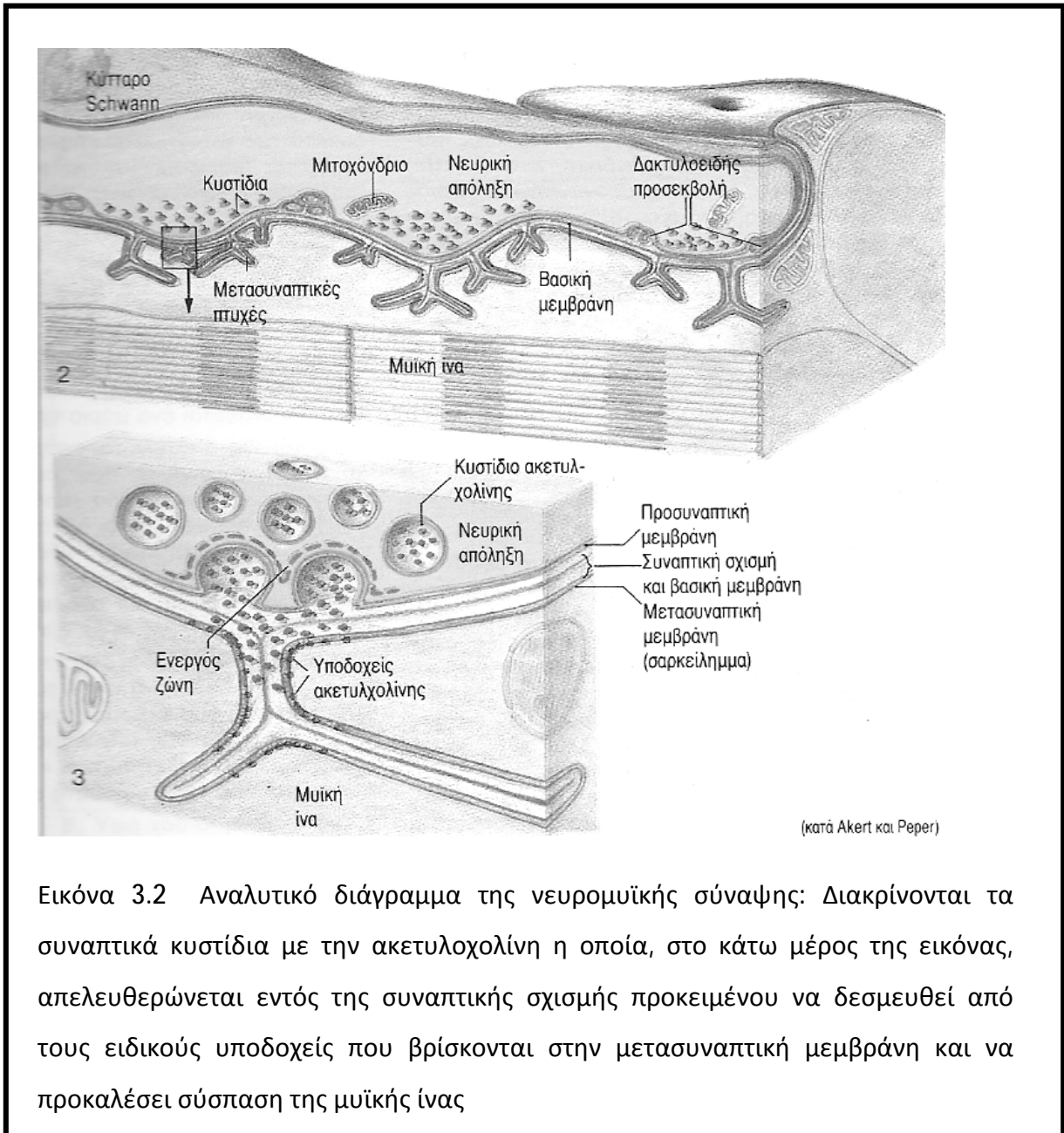
Κάθε ένας κινητικός νευρώνας συνδέεται με 1 – 25.000 μυϊκές ίνες σχηματίζοντας μια κινητική μονάδα. Η νευρομυϊκή σύναψη είναι το σημείο όπου συνδέεται η τελική απόληξη ενός κινητικού νευρώνα με μια μυϊκή ίνα προκειμένου να προκαλέσει την σύσπασή της. Ο άξονας αφού διαιρεθεί σε αρκετούς παράπλευρους κλάδους καταλήγει σε τοπικές διευρύνσεις, τα τελικά κομβία. Το τελικό κομβίο του νευράξονα σχηματίζει πολλές πτυχές οι οποίες βρίσκονται ακριβώς απέναντι από την τελική κινητική πλάκα, μια εξειδικευμένη περιοχή της μυϊκής μεμβράνης. (Εικ. 3.1) ([Kandel ER, 2000](#))



Εικόνα 3.1 Η νευρομυϊκή σύναψη: Ο κινητικός άξονας όταν προσεγγίζει την μυϊκή ίνα χάνει το μυελώδες έλυτρό του και απομένει γυμνός. Το τελικό κομβίο, η απόληξη του άξονα, έρχεται σε άμεση επαφή με την τελική κινητική πλάκα, μια εξειδικευμένη περιοχή της μυϊκής ίνας

Στο τελικό κινητικό κομβίο του νευράξονα υπάρχουν εξειδικευμένες περιοχές που ονομάζονται ενεργείς ζώνες, στις οποίες συγκεντρώνονται συναπτικά κυστίδια τα οποία περιέχουν τον νευροδιαβιβαστή Ακετυλοχολίνη (Εικόνα 3.2). Στη μυϊκή πλευρά της σύναψης σχηματίζονται επίσης πτυχές με ενεργείς ζώνες οι οποίες βρίσκονται ακριβώς απέναντι από τις ενεργείς περιοχές του τελικού κομβίου. Σε αυτή τη πλευρά της συναπτικής σχισμής βρίσκονται οι υποδοχείς της

ακετυλοχολίνης. Στην περιοχή υπάρχει αφθονία μιτοχονδρίων προκειμένου να διαθέσουν την απαιτούμενη ενέργεια για τις προαναφερόμενες διαδικασίες.



Εικόνα 3.2 Αναλυτικό διάγραμμα της νευρομυϊκής σύναψης: Διακρίνονται τα συναπτικά κυστίδια με την ακετυλοχολίνη η οποία, στο κάτω μέρος της εικόνας, απελευθερώνεται εντός της συναπτικής σχισμής προκειμένου να δεσμευθεί από τους ειδικούς υποδοχείς που βρίσκονται στην μετασυναπτική μεμβράνη και να προκαλέσει σύσπαση της μυϊκής ίνας

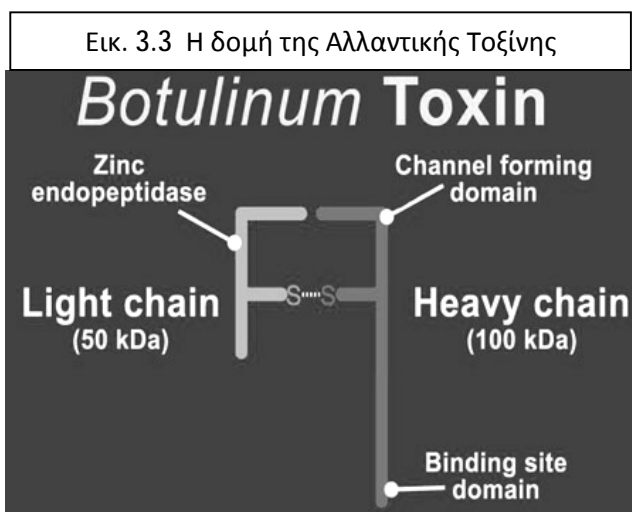
Όταν το νευρικό ερέθισμα διατρέξει τον νευράξονα καταλήγει στα τελικά κυστίδια και προκαλεί την διάνοιξη των συναπτικών κυστιδίων και την απελευθέρωση της Ακετυλοχολίνης εντός της συναπτικής σχισμής. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει την

σύντηξη των συναπτικών κυστιδίων με την κυτταρική μεμβράνη και την εξωκύττωση του νευροδιαβιβαστή εκτός του νευρώνα. Η απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης από τα συναπτικά κυστίδια μέσω μηχανισμού εξωκύττωσης δεν είναι απλή καθώς σε αυτήν συμμετέχουν ένα σύστημα πρωτεϊνών που ονομάζεται SNARE που περιλαμβάνει τις πρωτεΐνες Συναπτομπρεβίνη, Συνταξίνη και SNAP-25. ([Kandel ER, 2000](#)). Στο πρωτεϊνικό αυτό σύστημα παρεμβαίνει η Αλλαντική Τοξίνη όπως θα αναλυθεί στην συνέχεια.

Η Ακετυλοχολίνη δεσμεύεται από τους υποδοχείς της μετασυναπτικής περιοχής, κάτι που προκαλεί μετακίνηση των ιόντων Καλίου και Νατρίου μέσα και έξω από το μυϊκό κυτταρόπλασμα και έτσι προκαλείται ένα μυϊκό μετασυναπτικό δυναμικό που οδηγεί τελικά σε σύσπαση των μυϊκών ινών. Η διαδικασία αυτή διακόπτεται από την διάσπαση της Ακετυλοχολίνης από το ένζυμο Ακετυλοχολινεστεράση. Η ταχεία διάσπαση της Ακετυλοχολίνης επιτρέπει την απελευθέρωση των υποδοχέων και την προετοιμασία τους να δεχτούν νέα ερεθίσματα. Τα διασπασμένα τμήματα της Ακετυλοχολίνης αναρροφώνται μέσα στο νευρικό κυτταρόπλασμα όπου και επανασυντίθεται η ουσία αυτή με σύνδεση ενός μορίου χολίνης με ένα μόριο του συν-ενζύμου ακέτυλο-A

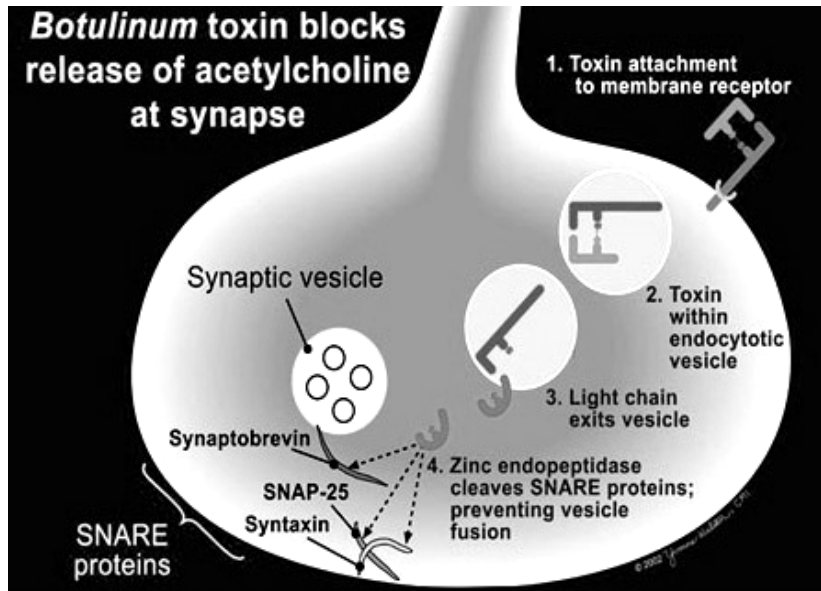
3.2 Η ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΛΛΑΝΤΙΚΗΣ ΤΟΞΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΗ ΣΥΝΑΨΗ

Οι Αλλαντικές Τοξίνες (AT) είναι μια ομάδα πρωτεϊνών που παράγονται από το Gram-αρνητικό βακτήριο Κλωστηρίδιο της Αλλαντίασης. Τα τοξικά αυτά παράγωγα, όταν απορροφηθούν από το έντερο μέσω κάποιας μολυσμένης τροφής, προκαλούν την δυνητικά θανατηφόρα ασθένεια αλλαντίαση. Οι AT ταξινομούνται σε 7 διαφορετικές ομάδες ανάλογα με τις αντιγονικές τους ιδιότητες. Οι ομάδες αυτές ονομάζονται A, B, C, D, E, F, G. Όλοι οι τύποι της AT δρουν μέσω διάσπασης ορισμένων πρωτεϊνικών συμπλεγμάτων τα οποία είναι απαραίτητα προκειμένου τα συναπτικά κυστίδια να λυθούν και να απελευθερώσουν την Ακετυλοχολίνη. Τα πρωτεϊνικά αυτά συμπλέγματα ονομάζονται συναπτομπρεβίνη, συνταξίνη και SNAP-25. Οι ορότυποι A και E διασπούν την πρωτεΐνη SNAP-25, οι ορότυποι B,D,F,G διασπούν την πρωτεΐνη συνταξίνη ενώ ο ορότυπος C διασπά την συναπτομπρεβίνη και την SNAP-25 (Brin 1997).



Από τους ορότυπους αυτούς η ομάδα A έχει αναγνωρισθεί ως η πλέον ισχυρή και έχει μελετηθεί περισσότερο σε κλινικές έρευνες (Jefferson RJ 2004). Η αλλαντική τοξίνη τύπου A είναι πολυπεπίδιο αποτελούμενο από μία βαριά και μια ελαφριά αλυσίδα όπως απεικονίζεται στην εικόνα 3.3. Η βαριά αλυσίδα συνδέεται μέσω υποδοχέων υψηλής συγγένειας με νευρικές απολήξεις και η τοξίνη εισέρχεται στο εσωτερικό της απόληξης με ενδοκύττωση. Εκεί η ελαφριά αλυσίδα διασπά ειδικούς δεσμούς των πρωτεϊνών SNARE που προκαλούν τη σύντηξη των χολινεργικών κυστιδίων με την προσυναπτική μεμβράνη και εμποδίζει προσυναπτική απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης. Ο μηχανισμός αυτός απεικονίζεται στην Εικόνα

3.4. Ειδικότερα, η αλλαντική τοξίνη τύπου A αδρανοποιεί την πρωτεΐνη SNAP-25 ενώ αλλαντική τοξίνη τύπου B αδρανοποιεί την πρωτεΐνη Συνταξίνη (Brin 1997).

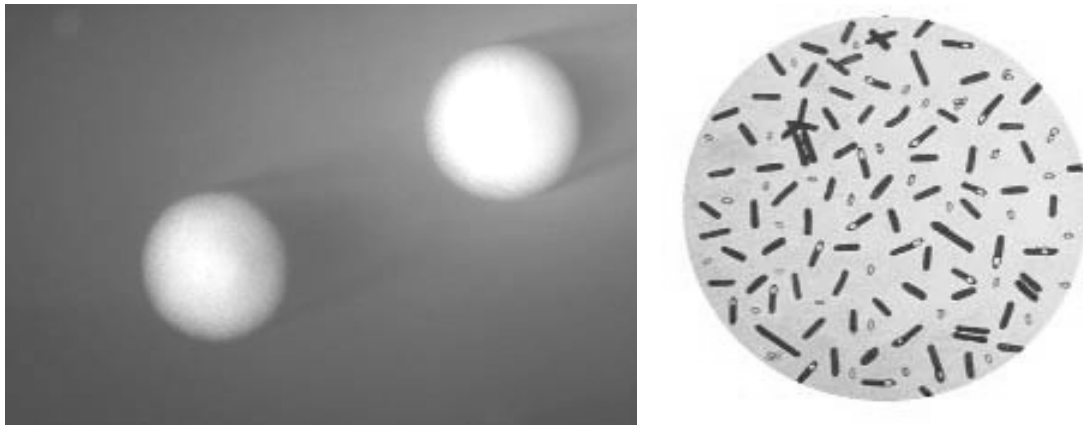


Εικόνα 3.4 Ο μηχανισμός δράσης της Αλλαντικής Τοξίνης: η τοξίνη δεσμεύεται από υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια της συναπτικής μεμβράνης και μέσω μηχανισμού ενδοκύττωσης εισέρχεται στο εσωτερικό του τελικού κομβίου. Ακολούθως η ελαφρά αλυσίδα απομακρύνεται από την βαριά αλυσίδα και εξέρχεται στο κυτταρόπλασμα. Εκεί, μέσω μια ενδοπεπτιδάσης, διασπά τις πρωτεΐνες SNARE παρεμποδίζοντας έτσι την διάσπαση των συναπτικών κυστιδίων και την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης.

Η ακετυλοχολίνη φυσιολογικά πυροδοτεί ηλεκτρικά δυναμικά τα οποία προκαλούν μυϊκή ενδοκύττωση και συνεπώς η παρεμπόδιση της απελευθέρωσής της προκαλεί μυϊκή αδυναμία και χαλάρωση. Η δράση της αλλαντικής τοξίνης τύπου A στις χολινεργικές συνάψεις είναι δόσοεξαρτώμενη και αναστρέψιμη, επειδή η χολινεργική κυκλοφορία αποκαθιστάται και επειδή στις ίδιες θέσεις εκβλαστάνουν νέες νευρομυϊκές συνάψεις (Jeferson 2004, DePavia 1999).

3.3 Η ΑΣΘΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΛΛΑΝΤΙΑΣΗΣ

Η αλλαντική τοξίνη είναι υπεύθυνη και για μια αρρώστια η οποία ονομάζεται Αλλαντίαση. Το κλωστηρίδιο της αλλαντίασης (*Clostridium Botulinum*) είναι ένα σπορογόνο βακτήριο (Εικόνα 3.5) που βρίσκεται συχνά στο έδαφος αλλά και σε θαλάσσια ιζήματα σε όλο τον κόσμο και είναι η πιο τοξική ουσία στη φύση.



Εικόνα 3.5 Το βακτήριο της αλλαντίασης σε αιματούχο άγαρ (αριστερά) και με χρώση Ιώδους της Γεντιανής (δεξιά).

Υπάρχουν 7 διαφορετικοί τύποι αυτής της νευροτοξίνης, από το A-G. Ανθρώπινη νόσο προκαλούν οι A, B, C και σπάνια η F, ενώ η C και η D προκαλούν κυρίως νόσο στα ζώα. Οι κλινικές μορφές της αλλαντίασης διακρίνονται ανάλογα με τον τρόπο μόλυνσης σε τροφογενή ή υδατογενή, τραυματική, βρεφική, γαστρεντερική και αναπνευστική. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι η αλλαντίαση δεν μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο. Στης Η.Π.Α. ο μέσος αριθμός περιπτώσεων αλλαντίασης είναι περίπου 24/έτος και είναι κυρίως τροφογενούς και βρεφικού τύπου (Franz 1997). Στην Ελλάδα οι περιπτώσεις είναι πολύ σπάνιες, περίπου 1/έτος.

Η θανατηφόρος δόση της τοξίνης (LD50) εκτιμάται στο 1ng/kg μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και στα 3ng/kg μετά από εισπνοή (Bleck 2000, Middlebrook 1997, Franz 1997). Έχει βρεθεί ότι μπορεί να εξουδετερώσει ή ακόμα να προκαλέσει και το

θάνατο του 10% των ανθρώπων οι οποίοι βρίσκονται σε ακτίνα 500 μέτρων (Arnon 2001). Η τοξίνη αυτή προκαλεί στον άνθρωπο μια αρκετά σπάνια νευρολογική συνδρομή, η οποία συνήθως συναντάται μετά από κατανάλωση χαλασμένης τροφής. Λόγω της εξαιρετικά μεγάλης τοξικότητάς της, αρχικά εξετάστηκε για πιθανή χρήση ως βιολογικό όπλο (Bleck 2000, Middlebrook 1997, Franz 1997). Η ανταπόκριση σε ένα τέτοιο σενάριο θα απαιτήσει μεγάλης κλίμακας κινητοποίηση εξειδικευμένου προσωπικού και των δυνατοτήτων των μονάδων εντατικής θεραπείας (Arnon 2001, Franz 1997). Ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση των συμπτωμάτων εξαρτάται από τον τύπο και τη δόση της τοξίνης. Συνήθως τα συμπτώματα εμφανίζονται σε διάστημα μεταξύ 2-72 ωρών, ενώ η εμφάνιση των συμπτωμάτων γίνεται λιγότερο από 1 ώρα μετά από έκθεση σε αερόλυμα.

Η αλλαντίαση είναι μια νευροπαραλυτική νόσος και μορφές της, ανάλογα με τον τρόπο μετάδοσης διακρίνονται σε τροφογενή, υδατογενή, τραυματική, βρεφική γαστρεντερική και αναπνευστική (μέσω εισπνοής).

Τα νευρολογικά συμπτώματα της αλλαντίασης εμφανίζονται λίγες ώρες μετά την είσοδο της τοξίνης στον οργανισμό, και χαρακτηρίζονται από κατιούσα συμμετρική χαλαρή παράλυση η οποία ξεκινάει από το κεφάλι και έχει τα εξής συμπτώματα:

- Προσβολή των κρανιακών νεύρων με εμφάνιση διπλωπίας, παράλυσης των προσωπικών νεύρων, δυσφωνία, δυσφαγία, και δυσαρθρία
- Παράλυση των μυών του τραχήλου και των άνω άκρων, των αναπνευστικών μυών και των κάτω άκρων
- η προσβολή των αναπνευστικών μυών μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια η οποία χωρίς μηχανική υποστήριξη μπορεί να αποβεί μοιραία.
- Ο ασθενής βρίσκεται σε εγρήγορση και απουσιάζει πυρετός και αισθητικές διαταραχές

- Μπορεί να εμφανιστούν ξηροστομία, μυδρίαση και δυσλειτουργία του κυκλοφορικού και γαστρεντερικού συστήματος.

Η κλινική διάγνωση είναι εύκολη όταν υπάρχουν σαφή κλινικά συμπτώματα νευρολογικής παράλυσης και κλινική υποψία.

Οποιοδήποτε υγιές άτομο εμφανίσει αιφνιδίως:

- Κατιούσα συμμετρική χαλαρή παράλυση
- Με απουσία πυρετού και αισθητικών διαταραχών και
- Με χαρακτηριστική προσβολή των πυρίνων των κρανιακών νεύρων (διπλωπία, δυσφαγία, δυσαρθρία, δυσφωνία)
- Σε χρονικό διάστημα απο 2 ώρες – 8 ημέρες

Θα πρέπει να θεωρείτε πιθανό κρούσμα και να διερευνάται ανάλογα.

Η μόνη ειδική θεραπεία για την αλλαντίαση είναι ο ειδικός αντι-αλλαντιασικός ορός, ευρέος διαδεδομένο και ως ίππειο σκεύασμα (AAP 2000). Σε περίπτωση όπου ένα άτομο έχει ίδει εκτεθεί, η χορήγηση ίππειας αντιτοξίνης είναι ωφέλιμη εφόσον χορηγηθεί μέσα σε 24-48 ώρες .

Η προφύλαξη πριν από την έκθεση μπορεί να γίνει με το τοξοειδές εμβόλιο κατά της αλλαντίασης το οποίο βρίσκεται σε πειραματικό στάδιο ακόμα. Η προφύλαξη αυτή δεν κρίνεται σκόπιμη για ευρεία χρήση, μόνο όσοι δουλεύουν σε ερευνητικά εργαστήρια, που ασχολούνται με τον παράγοντα, θα πρέπει να εμβολιαστούν λόγω υψηλού κινδύνου που αντιμετωπίζουν από τη συχνή έκθεση (AAP – Red book 2000).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΛΛΑΝΤΙΚΗΣ ΤΟΞΙΝΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΠΑΡΑΛΥΣΗ

4.1. Γενικές αρχές της θεραπευτικής παρέμβασης με Αλλαντική Τοξίνη σε παιδιά με Εγκεφαλική Παράλυση

4.1.A Φαρμακολογία και μηχανισμός δράσης

Οι Αλλαντικές Τοξίνες (ΑΤ) είναι μια ομάδα πρωτεϊνών που παράγονται από το Gram-αρνητικό βακτήριο Βοτουλινικό Κλωστηρίδιο ή Κλωστηρίδιο της Αλλαντίασης. Τα τοξικά αυτά παράγωγα, όταν απορροφηθούν από το έντερο μέσω κάποιας μολυσμένης τροφής, προκαλούν την ασθένεια αλλαντίαση. Οι ΑΤ ταξινομούνται σε 7 διαφορετικές ομάδες ανάλογα με τις αντιγονικές τους ιδιότητες. Οι ομάδες αυτές ονομάζονται Α, Β, C, D, E, F, G και η ομάδα Α έχει αναγνωρισθεί ως η πλέον ισχυρή και έχει μελετηθεί περισσότερο σε κλινικές έρευνες (Jefferson, 2004).

Η ΑΤ τύπου Α (ΑΤ-Α) κυκλοφορεί στο εμπόριο από 2 διαφορετικές εταιρείες με τα ονόματα Botox και Dysport (Kessler, 1977, Odergren, 1998). Αν και τα 2 αυτά προϊόντα έχουν όμοια ποσοτική σύνθεση το Botox είναι 3 με 5 φορές πιο ισχυρό σε σχέση με το Dysport. Πρόσφατα διατίθεται στ εμπόριο και η ΑΤ τύπου Β με το εμπορικό όνομα Myobloc που έχει πάρει έγκριση από τον FDA για χρήση σε ασθενείς με αυχενική δυστονία (US Food and Drug Administration, 2005). Η ΑΤ τύπου Β δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά με ΕΠ.

Η ΑΤ δρα προκαλώντας αδυναμία ή παράλυση στους μυς στους οποίους εγχέεται εμποδίζοντας την προσυναπτική απελευθέρωση της Ακετυλοχολίνης από το προ-συναπτικό τελικό κομβίο ενός κινητικού νευρώνα (Kita, 2000). Ο βαθμός της προκαλούμενης παράλυσης εξαρτάται από την ποσότητα της ΑΤ που χορηγείται και από τον αριθμό των συνάψεων που επηρεάζονται (Kessler, 1977). Η μείωση της σπαστικότητας διαρκεί από 12 έως 16 εβδομάδες στους περισσότερους ασθενείς αν και η δράση αυτή μπορεί να διαρκεί έως και 6 μήνες σε ορισμένες περιπτώσεις (Jefferson, 2004; Edgar, 2001). Η δράση της ΑΤ-Α αρχίζει λίγες ημέρες μετά την έγχυση και φθάνει στο μέγιστο σημείο της μετά από τρεις εβδομάδες. Δρα στη νευρομυϊκή σύναψη, εκεί όπου τα κινητικά νεύρα συναντούν τους μύες. Το αποτέλεσμα είναι λειτουργική απονεύρωση του μύος και είναι αναστρέψιμο. Η τοξίνη έχει επιπλέον την ίδια δράση στις

χολινεργικές, παρα-συμπαθητικές και συμπαθητικές ίνες, με αποτέλεσμα συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Σε ορισμένους ασθενείς η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου κρίνεται μικρότερη του αναμενόμενου, ιδίως σε επαναλαμβανόμενες εγχύσεις. Πιθανώς η εμφάνιση αντισωμάτων, καθιστά την επανάληψη των εγχύσεων, λιγότερο αποτελεσματική. Η ακρίβεια των εγχύσεων παραμένει ουσιαστικός παράγοντας για το ικανοποιητικό λειτουργικό αποτέλεσμα. Η επαναφορά της φυσιολογικής λειτουργίας της νευρομυϊκής ύπαρξης επιτυγχάνεται από την αναγέννηση των νευρικών απολήψεων και επαναδραστηριοποίηση των αρχικά απονευρωμένων συνάψεων (DePavia, 1999).

4.1.B. Ενδείξεις

Η AT-A χρησιμοποιείται για θεραπευτικούς σκοπούς εναντίον της σπαστικότητας κατά τα τελευταία 20 χρόνια. Έχει την έγκριση του FDA των ΗΠΑ για χρήση σε στραβισμό, βλεφαρόσπασμο, αυχενική δυστονία, και πρωτοπαθή υπεριδρωσία των μασχαλιαίων περιοχών (US Food and Drug Administration, 2005). Η χρήση της AT-A για αντιμετώπιση της ΕΠ έχει εγκριθεί πριν αρκετά χρόνια στην Ευρώπη (Edgar, 2001) ενώ πλέον πρόσφατα έλαβε και την σχετική έγκριση του FDA των ΗΠΑ. Άλλες, μη εγκεκριμένες ενδείξεις, περιλαμβάνουν την ημικρανία, τον σπασμό του ημι-προσώπου (Savino, 1985), την σπαστική δυσφωνία (Miller, 1987) και την σκλήρυνση κατά πλάκας (Snow, 1990). Άλλες, μη εγκεκριμένες ενδείξεις, περιλαμβάνουν την ημικρανία, τον σπασμό του ημι-προσώπου (Savino, 1985), την σπαστική δυσφωνία (Miller, 1987) και την σκλήρυνση κατά πλάκας (Snow, 1990).

4.1.Γ Παρενέργειες

Ανεπιθύμητες δράσεις της AT-A υπάρχουν αλλά είναι λίγες και διορθώσιμες. Αίσθημα αδυναμίας και μικρής δυσχέρειας στην κίνηση ίσως εμφανισθεί στις πρώτες 2-3 ημέρες μετά την έγχυση. Αίσθημα ναυτίας μπορεί επίσης να αναφερθεί που αντιμετωπίζεται με συνήθη μέσα. Παρενέργειες που δεν σχετίζονται με την βάδιση αναφέρονται σε 6% έως 12% των θεραπευτικών

συνεδριών (Priess, 2003). Η πλέον εκτεταμένη μελέτη πιθανών παρενεργειών ήταν αυτή των Bakheit και συνεργατών (βιβλιογραφία, ποια είναι??) οι οποίοι μελέτησαν 758 παιδιά που έλαβαν 1594 εγχύσεις AT-A. Ανεπιθύμητες δράσεις εμφανίστηκαν στο 7% των περιπτώσεων: ακράτεια ούρων (1%), γενικευμένη μυϊκή αδυναμία (0,5%), πτώσεις (0,5%), και πόνοι, κόπωση, πυρετός, γριππώδη συμπτώματα και εξανθήματα αναφέρθηκαν σε ποσοστά μικρότερα του 1% . Δεν έχουν αναφερθεί μείζονες επιπλοκές από τη χρήση αλλαντικής τοξίνης.

4.1.Δ. Στόχοι της θεραπείας και Επιλογή των ασθενών

Σκοπός της θεραπείας με αλλαντική τοξίνη είναι η μερική ή πλήρης παράλυση του ειδικού στόχου (αγωνιστές μύες) χωρίς να επηρεάζονται οι ανταγωνιστές. Το αποτέλεσμα είναι η βελτίωση του εύρους της κίνησης και της λειτουργίας του μέλους, ενώ οι ανταγωνιστές μύες ισχυροποιούνται με την φυσιοθεραπεία. Επιδιώκεται η διατήρηση της βελτίωσης του κεντρικού ελέγχου της κίνησης και μετά τη διακοπή της δράσης της αλλαντικής τοξίνης η εξαφάνιση της σπαστικότητας δεν οδηγεί αναγκαστικά σε βελτίωση της λειτουργίας της μυϊκής ομάδας, αλλά αντίθετα μπορεί να αποκαλύψει τα αρνητικά χαρακτηριστικά της σπαστικότητας που είναι η μυϊκή αδυναμία και η απώλεια της επιδεξιότητας.

Οι κατάλληλοι, για εφαρμογή θεραπείας με AT-A, ασθενείς επιλέγονται μετά από συνεργασία των ιατρών, των άλλων θεραπευτών και της οικογένειας. Πρωταρχικό κριτήριο επιλογής είναι δυνατότητα καθορισμού συγκεκριμένων και εύλογων θεραπευτικών στόχων που θα βελτίωναν την λειτουργικότητα του παιδιού με ΕΠ (Graham, 2000) Οι στόχοι αυτοί περιλαμβάνουν την βελτίωση κινητικών ικανοτήτων όπως η ικανότητα όρθιας στάσης, η βελτίωση της ποιότητας βάδισης, βελτίωσης της ικανότητας αυτό-εξυπηρέτησης και βελτίωση της χρήσης αναπηρικού αμαξιδίου. Εναλλακτικοί στόχοι μπορεί να είναι η μείωση του πόνου και βελτίωση της δυνατότητας να περιποιείται (από την οικογένεια) το παιδί. Ένα άλλο πολύ σημαντικό κριτήριο επιλογής ασθενών είναι να μην υπάρχουν μόνιμες παραμορφώσεις των αρθρώσεων

αλλά, αντιθέτως, αυτές πρέπει να διατηρούν μια σχεδόν πλήρες εύρος κινητικότητας. Μετά την επιλογή των στόχων θα καθοριστούν οι μύες και οι θέσεις που θα χορηγηθεί η ΑΤ-Α.

4.1.Ε Τεχνικές και πρωτόκολλο χορήγησης της ΑΤ-Α

Οι ακριβείς λεπτομέρειες της χρήσης της ΑΤ-Α δεν είναι καθορισμένες. Η αποτελεσματικότητα και οι ορθές τεχνικές χρήσης της Αλλαντικής Τοξίνης για αντιμετώπιση της σπαστικότητας σε παιδιά με ΕΠ έχει πρόσφατα ανασκοπηθεί (Σκαρδούτσου, 2002; Παρνασιλιού, 2008) ενώ έχουν δημοσιευθεί κατευθυντήριες γραμμές για το ίδιο θέμα (Graham, 2000; Heinen, 2006). Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές έχουν βοηθήσει τους ειδικούς να αναπτύξουν σχετικά παρόμοια πλαίσια χρήσης της ΑΤ-Α.

Σημαντικότερο θέμα είναι ο καθορισμός της δόσης της ΑΤ-Α που θα εγχύσουμε στους μύες. Η δυσκολία έγκειται στην ασαφή σχέση που υπάρχει μεταξύ της δόσης και του θεραπευτικού αποτελέσματος. Από την αρχική της χρήση έως σήμερα η μέγιστη επιτρεπτή δόση της ΑΤ-Α έχει προοδευτικά αυξηθεί από 8 σε 12 και τελικά σε 24 μονάδες ΑΤ-Α ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους του ασθενούς (Bell, 2003). Σήμερα κυκλοφορούν δύο εμπορικά σκευάσματα της αλλαντικής τοξίνης, το Botox (Allergan) σε φιαλίδιο 100 μονάδων και το Dysport (Ipsen) σε φιαλίδιο 1000 μονάδων. Με δοσολογία που κυμαίνονται από 7-10 μονάδων ανά κιλό για το Botox, το συνολικό ποσό χορηγούμενης τοξίνης που δεν ξεπερνά τις 500-600 μονάδες σε εφήβους, ενώ στη νηπιακή ηλικία το συνολικά χορηγούμενο ποσό είναι μικρότερο (Kinnett, 2004).

Ο καθορισμός της δοσολογίας και ο καταμερισμός στις μυϊκές ομάδες που σχεδιάζουμε να υποβάλλουμε σε εγχύσεις γίνεται πριν την έγχυση. Η έγχυση γίνεται σε επιλεγμένα σημεία του μυός, απαιτεί ηρεμία και ακρίβεια στην έγχυση γι' αυτό και η καταστολή στα παιδιά κάτω των 10 ετών είναι απαραίτητη, ώστε η είσοδος της βελόνας να γίνεται με ακρίβεια στον επιλεγμένο μυ. Αυτό είναι απαραίτητο ιδιαίτερα για εγχύσεις στο άνω άκρο (πχ πρηνιστή) και στους οπίσθιους μηριαίους, οπίσθιο κνημιαίο. Η έγχυση

αλλαντικής τοξίνης στο λαγονοψοΐτη απαιτεί σημαντική εμπειρία και ακριβή τεχνική. Σήμερα η χρήση υπερηχογραφικής καταγραφής (υπερηχογραφήματος) διευκολύνει πολύ την ακριβή έγχυση, ώστε να έχουμε και αξιόλογα αποτελέσματα στη δράση της αλλαντικής τοξίνης. Η καταστολή των παιδιών επιπλέον επιτρέπει αξιολόγηση του εύρους των κινήσεων των αρθρώσεων, ώστε να γνωρίζουμε το βαθμό μόνιμων ρικνώσεων των προσβεβλημένων μυών, εύρημα σημαντικό για τη μετέπειτα σχεδίαση εγχειρητικής αντιμετώπισης των παιδιών (Berweck, 2002; Westhoff, 2003; Chin, 2005).

Η αλλαντική τοξίνη έχει επίσης σημαντικό αναλγητικό αποτέλεσμα. Σε αντιμετώπιση παιδιών με εξάρθρωμα ισχίου, η ανάταξή του, ιδίως εάν είναι υψηλό, προκαλεί άλγος. Η έγχυση αλλαντικής τοξίνης ελαττώνει τη σπαστικότητα και την πίεση που ασκείται και δρα σαν αναλγητικό. (Λαλιώτης, 2002).

4.2 Ανασκόπηση των σημαντικότερων κλινικών μελετών της χρήσης AT-A σε παιδιά με Εγκεφαλική Παράλυση

Με βιβλιογραφική αναζήτηση εντοπίσαμε τις 19 σημαντικότερες εργασίες που ασχολήθηκαν μέχρι και το έτος 2007, με την χρήση της AT-A σε παιδιά με ΕΠ. Οι μελέτες αυτές παρουσιάζονται με συγκεντρωτικό τρόπο στον Πίνακα 4.3 που ακολουθεί. Για κάθε εργασία αναφέρονται ο συγγραφέας και το έτος δημοσίευσης, το είδος της μελέτης, η δοσολογία της AT-A που χορηγήθηκε, οι βασικότερες μετρήσεις που έγιναν και τα κυριότερα θεραπευτικά αποτελέσματα. Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από αυτές τις μελέτες αναφέρονται και σχολιάζονται στις επόμενες παραγράφους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.3 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΗΣ ΑΛΛΑΝΤΙΚΗΣ ΤΟΞΙΝΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΠΑΡΑΛΥΣΗ

Έρευνα	Ηλικία (έτη)	Διάγνωση	Σημεία χορήγησης και δοσολογία	Σχεδιασμός της μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Bakheit et al, 2001 (n=758)	5-9	Όλοι οι τύποι ΕΠ με σπαστικότητα	Dysport 50-2,360 U μ.ο.=22.9 U/kg σ.χ.: διάφορα	Πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη	<ul style="list-style-type: none"> 82% είχαν «καλό αποτέλεσμα» 14% είχαν μικρή/καθόλου ανταπόκριση Καλύτερη απόκριση με μέτριες δόσεις Καλύτερα αποτελέσματα σε μικρότερες ηλικίες Καλύτερα αποτελέσματα με εγχύσεις σε πολλά σημεία 	<ul style="list-style-type: none"> Προτεινόμενη μέγιστη δόση 1,00 U Dysport Τα νεότερα παιδιά εμφανίζουν καλύτερα αποτελέσματα στο Botox
Boyd et al, 2000 (n=25)	4-9	Διπληγία, ημιπληγία	Botox μ.ο.=7 U/kg σ.χ.: γαστροκνήμιος	Προοπτική, παρεμβατική μελέτη	<ul style="list-style-type: none"> Βελτίωση κίνησης ΠΔΚ και των κινηματικών δεδομένων από την ανάλυση βάδισης Μείωση σπαστικότητας 	<ul style="list-style-type: none"> Το Botox προκάλεσε αλλαγή στη μυϊκή λειτουργία
Bjornson K 2007 (n=33)	3-12	Σπαστική διπληγία	Botox: 12 U/kg	Προοπτική, διπλή τυφλή μελέτη με χρήση placebo	<ul style="list-style-type: none"> Σημαντική μείωση της σπαστικότητας και διάφορων βιομηχανικών παραμέτρων 	<ul style="list-style-type: none"> Μείωση σπαστικότητας Βελτίωση κινηματικών στοιχείων Μέτρια ικανοποίηση ασθενών και των οικογενειών τους
Calderon-		Διπληγία,	Botox 15U, 120U συνολικά	Ανοιχτή, προοπτική	<ul style="list-style-type: none"> Σημαντική μείωση σπαστικότητας (MAS) 	<ul style="list-style-type: none"> Το Botox είναι ασφαλές και κλινικά χρήσιμο για παιδιά με

Gonzalez et al, 1994 (n=15)	2 – 20	ημιπληγία, τετραπληγία	σ.χ.: διάφοροι μύες	μελέτη	<ul style="list-style-type: none"> Σημαντική αύξηση σταθερότητας του κορμού, των ισχίων και των ΠΔΚ στην όρθια στάση 	ΕΠ, ένας ακόμα σκοπός του Botox πρέπει να είναι η σωστή αύξηση της μυϊκής μάζας.
Corry et al, 1998 (n=20)	2 – 9	Διπληγία, ημιπληγία, τετραπληγία	Botox 6-8 U/kg Dysport 15 U/kg σ.χ.: γαστροκνήμιος και υποκνημίδιος	Προοπτική, τυχαίοποιημένη μελέτη, με σύγκριση Botox VS διαδοχικοί γύψοι	<ul style="list-style-type: none"> Οι δύο θεραπείες είχαν παρόμοια αποτελέσματα στις 2 εβδομάδες, αλλά στη 12^η εβδ. το Botox είχε καλύτερα αποτελέσματα Η επαφή πέλματος – εδάφους βελτιώθηκε και στις 2 ομάδες, με ελαφρά μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπής στην ομάδα του γύψου Σημαντικά καλύτερο ROM τη 12^η εβδ. στην ομάδα του Botox Η σπαστικότητα βελτιώθηκε τη 2^η εβδ. ενώ σε μερικούς διατηρήθηκε έως και το 3^ο μήνα 	Το Botox ήταν ισάξιο με τους διαδοχικούς γύψους αλλά τα αποτελέσματά του διαρκούσαν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα
Cosgrove et al, 1994 (n=26)	2 – 17	Διπληγία, ημιπληγία, τετραπληγία	Botox 5-28 U/kg σ.χ.: γαστροκνήμιος, υποκνημίδιος, οπίσθιος κνημιαίος και οπίσθιος μηριαίος	Ανοιχτή, παρεμβατική και προοπτική μελέτη	<ul style="list-style-type: none"> Μειωμένη σπαστικότητα στους 25/26 ασθενείς Βελτιωμένη βάδιση σε 9/19, με διατήρηση της βελτίωσης κατά τον 6ο μήνα σε 6/19 14/26 είχαν μεγάλη λειτουργική βελτίωση, 10/26 είχαν μέτρια βελτίωση, 1 δεν είχε καθόλου βελτίωση και 1 χειροτέρεψε 	<ul style="list-style-type: none"> Μόνιμες συγκάμψεις εμφανίστηκαν στα μεγαλύτερα παιδιά Χρήση νυχτερινών ναρθηκών για βελτίωση του αποτελέσματος του Botox Κάποια βελτίωση στη βάδιση παρέμεινε και μετά το τέλος τη

					<ul style="list-style-type: none"> • Καμία διαφορά στο ROM • Η σπαστικότητα μειώθηκε τη 2^η εβδ. ενώ σε κάποιους διατηρήθηκε μέχρι και τον 3^ο μήνα 	δράσης του Botox
Eames et al, 1999 (n=39)	3 – 13	Διπληγία, ημιπληγία	Botox 8 – 10 U/kg Dysport 20–25u/kg σ.χ.: γαστροκνήμιος	Ανοιχτή, προοπτική μελέτη	<ul style="list-style-type: none"> • Βελτίωση σπαστικότητας του γαστροκνημίου • Οι ημιπληγικοί ασθενείς βελτιώθηκαν επί διπλάσιο χρονικό διάστημα vs διπληγικούς • Όχι μόνιμη μυϊκή επιμήκυνση 	<ul style="list-style-type: none"> • Το Botox μπορεί να καθυστερήσει ένα ορθοπεδικό χειρουργείο • Η διάταση των μυών δεν σχετιζόταν με τη δόση του Botox
Fehlings et al, 2000 (n=30)	2 – 10	Ημιπληγία	Botox 2 -6 U/kg σ.χ.: μύες του άνω άκρου	Μονή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη	<ul style="list-style-type: none"> • Βελτίωση της λειτουργίας του άνω άκρου στον 1^ο μήνα • Μικρή βελτίωση στην αυτοεξυπηρέτηση • Όχι βελτίωση της σύλληψης ή του παθητικού ROM 	<ul style="list-style-type: none"> • Το Botox μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία του άνω άκρου
Heinen et al, 1997 (n=28)	0.5 – 8	αυχενική δυστονία, σπαστικότητα προσαγωγού του μηρού, σπαστική ιπποποδία, διάφορα προβλήματα	Dysport: 1 ^η δόση=5U/kg 2 ^η δόση=5-30U/kg σ.χ.: διάφοροι μύες (ανάλογα με την ομάδα)	Ανοιχτή προοπτική μελέτη	<ul style="list-style-type: none"> • Οι περισσότεροι ασθενείς και στις τέσσερις ομάδες παρουσίασαν βελτίωση στη σπαστικότητα και στην ευκινησία των αρθρώσεων 	<ul style="list-style-type: none"> • Το Botox είναι ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για διάφορα κλινικά προβλήματα
Koman et al, 2000	2 – 16	Διπληγία,	Botox 4 U/kg στις 0 και 4 εβδ.	Τυχαιοποιημένη, προοπτική	<ul style="list-style-type: none"> • Βελτίωση βάδισης >8 εβδ. με χορήγηση 	<ul style="list-style-type: none"> • Το Botox μπορεί να καθυστερήσει ένα ορθοπεδικό

(n=114)		ημιπληγία	σ.χ.: γαστροκνήμιος	μελέτη, με χορήγηση placebo	Botox • Η ομάδα του Botox αύξησε το ενεργητικό ROM αλλά όχι το παθητικό ROM	χειρουργείο
Mall et al, 2000 (n=18)	5 – 21	ΕΠ με σπαστικότητα των προσαγωγών	Botox 12 U/kg ή Dysport 30 U/kg σ.χ.: γαστροκνήμιος και οπίσθιος μηριαίος	Προοπτική, παραεμβατική μελέτη	<ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένο παθητικό ROM σε 14/18 ασθενείς • Μείωση βαθμολογίας στη κλίμακα Asworth σε 16/18 • Βελτίωση βαθμολογίας στη κλίμακα GMFM 	<ul style="list-style-type: none"> • Η βελτίωση της αδρής κινητικότητας είναι ένας ρεαλιστικός στόχος σε μέτρια επιβαρημένους ασθενείς • Η GMFM δεν είναι κατάλληλη για με σοβαρά κινητικά προβλήματα
Molenaer et al, 2006 (n= 424)	12 -28		14 – 31 U/Kgr	Αναδρομική μελέτη	Σύγκριση 3 ομάδων ασθενών : α. με απλή παρακολούθηση β. με χρήση και ανάλυσης βάδισης και γ. με χρήση και AT-A	<ul style="list-style-type: none"> • Η ανάλυση βάδισης και η χρήση της AT-A καθυστερούν το χρονικό διάστημα μέχρι την πρώτη ορθοπεδική επέμβαση αλλά και μειώνουν (η AT-A) το αριθμό των απαραίτητων επεμβάσεων
Sutherland, 1999 (n=20)	2 – 13	Διπληγία, ημιπληγία, τετραπληγία	Botox 4 U/kg στις 0 και 4 εβδ. σ.χ.: γαστροκνήμιος	Διπλή τυφλή, Τυχαιοποιημένη, προοπτική μελέτη, με placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Βελτίωση της ραχιαίας κάμψης της ΠΔΚ, με κινηματική ανάλυση 	<ul style="list-style-type: none"> • Το Botox έχει βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα στη βάδιση
Thompson et al, 1998 (n=20)	4 – 12	Διπληγία, τετραπληγία	Botox 5-8 U/kg max σ.χ.: οπίσθιοι μηριαίοι	Ανοιχτή μελέτη συγκριτικού χαρακτήρα	<ul style="list-style-type: none"> • Βελτίωση της έκτασης του γόνατος στην όρθια θέση • Αύξηση μήκους των μυών που τους χορηγήθηκε Botox • Βελτίωση σε 3 μη περπατητικά παιδιά, μη 	

					<ul style="list-style-type: none"> βελτίωση σε 5 περιπατητικά παιδιά Σημαντική μείωση σπαστικότητας Σημαντική βελτίωση κινητικότητας σε ισχία, γόνατα και ΠΔΚ 	
Wallen et al, 2004 (n=16)	1 – 14	Σπαστική ΕΠ με συμμετοχή των άνω άκρων	Botox 0.5-2 U/kg Συνολική δόση: 12U/kg (400U) ανά επίσκεψη Max: 50U ανά ένεση σ.χ.: μύες των άνω άκρων	Σειρά ασθενών	<ul style="list-style-type: none"> Αυξημένη λειτουργία των άνω άκρων στους 3 και 6 μήνες Η σπαστικότητα μειώθηκε στη 2^η εβδ. και επανήλθε μετά από 6 μήνες Δεν υπήρχαν ιδιαίτερες αλλαγές στο ενεργητικό και παθητικό ROM 	Μεγάλης διάρκειας λειτουργικής βελτίωσης των άνω άκρων, παρά την επανεμφάνιση της σπαστικότητας
Wissel et al, 1999 (n=33)	3 – 21	Διπληγία, ημιπληγία	Ομ. 1: υψηλή δόση (200U botox/πόδι) Ομ. 2: χαμηλή δόση (100 U Botox/πόδι) σ.χ.: μύες του κάτω άκρου	Δυπλή τυφλή, Τυχαίοποιημένη μελέτη	<ul style="list-style-type: none"> 16/33 εμφάνισαν βελτίωση, 16/33 δεν εμφάνισαν βελτίωση και 1/33 υποτροπίασε. Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ της ομ. 1 (n=9) και της ομ. 2 (n=7) Μείωση σπαστικότητας μετά από 6 – 8 εβδ. (MAS) Σημαντική βελτίωση της ραχιαίας κάμψης στην ομ. 1 απ' ότι στην ομ. 2 Βελτίωση του ενεργητικού και παθητικού ROM του γονάτου και στις 2 ομάδες Σημαντική αύξηση στην ταχύτητα το διασκελισμού της βάδισης στην 1^η ομάδα 	
			Botox 6 U/kg		<ul style="list-style-type: none"> Το μεγαλύτερο ποσοστό των γονιών 	<ul style="list-style-type: none"> η μυϊκή ισορροπία επανήλθε

Wong et al, 1998 (n=17)	2 – 15	Διπληγία, τετραπληγία	σ.χ.: γαστροκνήμιοι, οπίσθιοι μηριαίοι, προσαγωγοί	Προοπτική παρεμβατική μελέτη	παρατήρησε την επίδραση του Botox μεταξύ 1-2 ωρών <ul style="list-style-type: none"> • Η διάρκειά του κυμαίνεται από 3 – 10 μήνες • Βελτίωση σε 3 μη περιπατητικά παιδιά και όχι βελτίωση σε 5 περιπατητικά παιδιά • Μείωση σπαστικότητας • Σημαντική βελτίωση κινητικότητας σε ΠΔΚ, γόνατα και ισχία μετά από χορήγηση Botox 	προσωρινά <ul style="list-style-type: none"> • μπορεί να προφυλάξει ή να μειώσει την εμφάνιση αγκυλώσεων • έδωσε πλεονεκτήματα σε μικρότερα παιδιά
Wong et al, 2004 (n=27)	3 – 7	Διπληγία	Botox 1-3 U/kg σ.χ.: μύες των κάτω άκρων	Σύγκριση Botox VS χορήγηση Φαινόλης	<ul style="list-style-type: none"> • Βελτίωση στη ταχύτητα της βάρδιας στην ομάδα του Botox συγκριτικά με τη Φαινόλη • 	<ul style="list-style-type: none"> • Το Botox έχει καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα απαρτή η Φαινόλη
Zelnik et al, 1997 (n=14)	3 – 8	Διπληγία, ημιπληγία	Botox 4-6.8 U/kg σ.χ.: γαστροκνήμιος υποκνημίδιος	Ανοιχτή, προοπτική μελέτη	<ul style="list-style-type: none"> • Σημαντική βελτίωση στην ΠΔΚ, το γόνατο και τα ισχία • Βελτιωμένη βάρδια σε 9/14 ασθενείς 	<ul style="list-style-type: none"> • Το Botox μπορεί να βοηθήσει μόνο σε δυναμικού χαρακτήρα παραμορφώσεις • Η διπλή χορήγηση Botox υπερτερούσε συγκριτικά με τη μονή χορήγηση

Αποτελέσματα των κλινικών μελετών χρήσης της AT-A στην ΕΠ και αξιολόγηση τους

Σε όλες τις μελέτες που ανασκοπήσαμε οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν διάφορες αντικειμενικές μεθόδους καταγραφής και αξιολόγησης των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της έγχυσης AT-A σε διάφορες μυϊκές ομάδες σπαστικών μυών, συνήθως με την βοήθεια κάποιων Κλιμάκων Αξιολόγησης. Οι παράμετροι που συνήθως μελετήθηκαν ήταν οι εξής: σπαστικότητα των μυών, το εύρος κίνησης διάφορων αρθρώσεων, η γενική κινητική κατάσταση των παιδιών και η βάρδια. Τα αποτελέσματα της χορήγησης της AT-A στις διάφορες αυτές παραμέτρους συνοψίζονται στην συνέχεια.

A. Σπαστικότητα

Τα παιδιά με σπαστική ή δυστονική μορφή της ΕΠ παρουσιάζουν έντονη σπαστικότητα. Αυτό επηρεάζει άμεσα τις διάφορες κινητικές του ικανότητες και έμμεσα την ποιότητα ζωής τους. Βασικός στόχος της χρήσης της AT-A είναι η μείωση της σπαστικότητας. Η συνηθέστερα Κλίμακα Αξιολόγησης της Σπαστικότητας είναι η Κλίμακα MAS (Modified Asworth Scale) η οποία περιγράφεται στον Πίνακα 2.1 (του κεφαλαίου 2).

Η MAS έχει μελετηθεί και βρεθεί ως ιδιαίτερα αξιόπιστη σε ενήλικες με σπαστικότητα (Bohannon, 1987) ενώ κάποιες αμφιβολίες έχουν εκφραστεί για την αξιοπιστία της όταν χρησιμοποιείται σε παιδιά με ΕΠ (Fosang, 2003).

Αρκετές από τις μελέτες που ανασκοπήσαμε έδειξαν ότι η χρήση της AT-A οδήγησε σε μείωση της σπαστικότητας διάφορων μυϊκών ομάδων (Wissel, 1999; Heinen, 1998; Wong, 1998; Mail, 2000; Calderon-Gonzalez, 1994; Sutherland, 1999). Οι Heinen και συνεργάτες με την βοήθεια της κλίμακας MAS μελέτησαν 28 παιδιά μετά από έγχυση AT-A και ανέφεραν ότι ασθενείς με σπαστικότητα των προσαγωγών ή σπαστική ιπποποδία ή άλλα εστιακά σπαστικά φαινόμενα παρουσίασαν μείωση της σπαστικότητας κατά 1–3 βαθμούς της κλίμακας MAS. Ο Wong ανέφερε σημαντική βελτίωση στην κλίμακα σε 17 ασθενείς μετά από χορήγηση AT-A. Πιο συγκεκριμένα η

σπαστικότητα μειώθηκε κατά 1.19 βαθμούς στους μύες της γαστροκνημίας, κατά 1.12 βαθμούς στους προσαγωγούς, κατά 2.0 βαθμούς στους οπίσθιους μηριαίους μύες. Οι Cory και συνεργάτες έδειξαν ότι η χορήγηση AT-A προκάλεσε σημαντική μείωση της σπαστικότητας (1 μονάδα της κλίμακας MAS) μετά 2 εβδομάδες όμως η βελτίωση αυτή εξαφανίστηκε 12 εβδομάδες μετά την θεραπεία. Ο Mall και συνεργάτες ανέφεραν βελτίωση της σπαστικότητας σε 13 από 18 ασθενείς, κατά 1 μονάδα της κλίμακας MAS. Συμπερασματικά αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η χρήση της AT-A μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική της σπαστικότητας σε σημαντικό ποσοστό ασθενών. Η βελτίωση αυτή συνήθως έχει προσωρινό χαρακτήρα, ακόμη και αυτό όμως μπορεί να βοηθήσει τα παιδιά με ΕΠ.

B. Εύρος κίνησης της άρθρωσης (ROM)

Η σπαστικότητα εφόσον διαρκεί για μεγάλα χρονικά διαστήματα οδηγεί σε βράχυνση των μυών και των τενόντων ακόμα δε και σε οστικές παραμορφώσεις. Όλα αυτά οδηγούν σε περιορισμό του εύρους κίνησης διάφορων προσβεβλημένων αρθρώσεων. Η χρήση της AT-A σκοπεύει στην αύξηση αυτής της παραμέτρου και έχει μελετηθεί στις περισσότερες από τις μελέτες που ανασκοπήσαμε (Koman, 1993; Koman, 2000; Cosogrove, 1994; Wissel, 1999; Heinen, 1997; Wong, 1998; Mall, 2000; Calderon- Gonzalez, 1994; Zelnik, 1997; Fehlings, 2000; Sutherland, 1999; Wallen 2004).

Οι Heinen και συνεργάτες εντόπισαν σημαντική βελτίωση στην παθητική ROM 7 παιδιών διάφορα κλινικά προβλήματα. Οι Wong και συνεργάτες επίσης ανέφεραν σημαντική βελτίωση στην ROM των απαγωγών του ισχίου και της ραχιαίας κάμψης της ποδοκνημικής άρθρωσης. Οι Calderon-Gonzalez και συνεργάτες μελέτησαν 15 παιδιά με ΕΠ και ανέφεραν ότι η κινητικότητα της ποδοκνημικής άρθρωσης βελτιώθηκε σημαντικά. Τέλος οι Corry και Zelnik ανέφεραν επίσης σημαντική βελτίωση στην κινητικότητα και την ROM της ποδοκνημικής άρθρωσης.

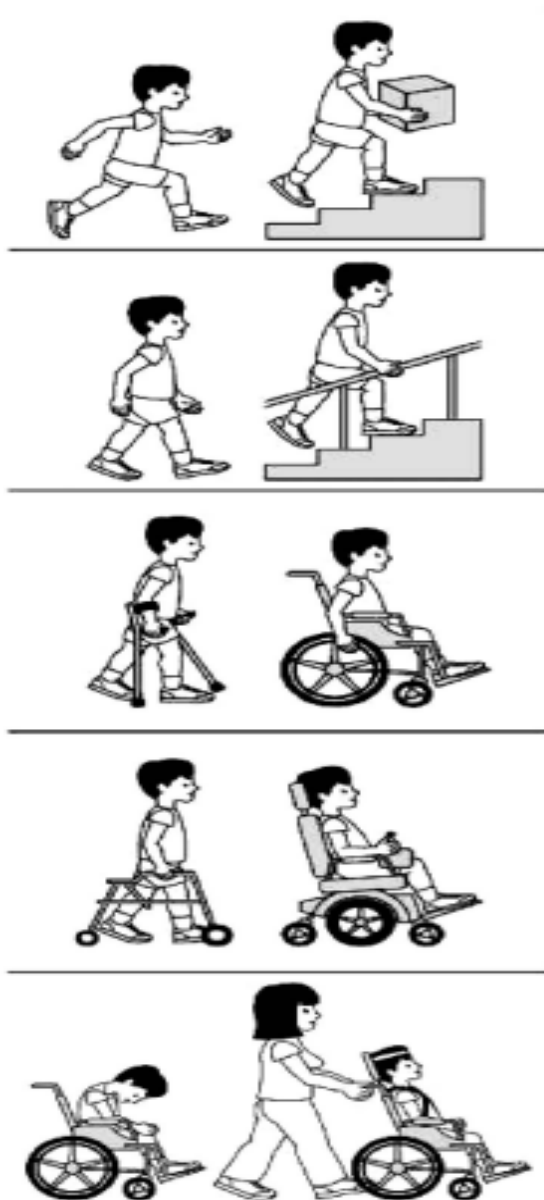
Γ. Αδρή Κινητική Λειτουργία

Μετρήσεις της αδρής κινητικής λειτουργίας ενός παιδιού με ΕΠ είναι προφανώς απαραίτητες σε μελέτες εφαρμογής της ΑΤ-Α. Η πλέον διαδομένη κλίμακα αξιολόγησης της αδρής κινητικής λειτουργίας ενός παιδιού με ΕΠ είναι η GMFM (Gross Motor Function Measurement) η οποία θεωρείται αξιόπιστη (Russell, 2002). Πρόσφατα μάλιστα δημοσιεύτηκε και η Ελληνική εκδοχή της κλίμακας GMFM με παρουσίαση της αξιοπιστίας του (Paravasiliou, 2007).

Τα 5 λειτουργικά επίπεδα της κλίμακας GMFM απεικονίζονται στον Πίνακα 3. Αλλαγή ενός επιπέδου στην κλίμακα GMFM θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική. Αρκετές από τις μελέτες που αναφέρονται στην συνέχεια παρουσίασαν βελτίωση στην κλίμακα GMFM μετά την χορήγηση ΑΤ-Α.

Οι Mall και συνεργάτες και οι Heinen και συνεργάτες μελέτησαν τα επίπεδα της λειτουργικής κινητικότητας παιδιών με ΕΠ και σπασμό των προσαγωγών μυών των ισχύων μετά από έγχυση ΑΤ-Α και διαπίστωσαν σημαντική βελτίωση στην κλίμακα GMFM. Παρατηρήθηκε επίσης ότι σημαντικότερη βελτίωση παρουσίασαν τα παιδιά με την βαρύτερη κλινική εικόνα (επίπεδο GMFM III και IV) συγκριτικά με τα παιδιά με ηπιότερα συμπτώματα. Ο Fehlings μελέτησε παιδιά (με την κλίμακα QUEST) με ημιπληγία και ανέφερε βελτιωμένη λειτουργία του άνω άκρου ενώ και οι Denislic και Meh (Denislic και Meh, 1995) ανέφεραν βελτίωση στο άνω άκρο αξιολογούμενη με την κλίμακα PRSI αλλά και στην στάση του άκρου ποδός σε ποσοστό 70–90%. Τέλος, οι Paravasiliou και συνεργάτες μελέτησαν προοπτικά 57 παιδιά με ΕΠ και ανέφεραν σημαντική βελτίωση στην κλίμακα GMFM η οποία ήταν πλέον εμφανής στους 3 πρώτους μήνες μετά την έγχυση με ΑΤ-Α. Τα αποτελέσματα, και σε αυτήν την μελέτη, ήταν σημαντικότερα στα παιδιά με το βαρύτερο κινητικό πρόβλημα (επίπεδο GMFM I).

Οι προαναφερθείσες μελέτες είναι πολύ σημαντικές καθώς δεν μελέτησαν μόνον συγκεκριμένα μηχανικά κινητικά στοιχεία όπως είναι η σπαστικότητα και το εύρος κίνησης της άρθρωσης αλλά το συνολικό επίπεδο της κινητικής λειτουργικής ικανότητας ενός παιδιού.



GMFM επίπεδο I: Το παιδί κινείται αυτόνομα σε εσωτερικούς και εξωτερικούς χώρους, ανεβαίνει σε σκάλες χωρίς περιορισμούς. Το παιδί μπορεί να τρέξει και να πηδήσει αλλά η ταχύτητα, ο συντονισμός και η ακρίβεια αυτών των κινητικών δραστηριοτήτων έχει μειονεξίες.

GMFM επίπεδο II: Το παιδί μπορεί να κινείται σε εσωτερικούς και εξωτερικούς χώρους, να ανεβαίνει σκάλες κρατούμενο από την κουπαστή αλλά έχει δυσκολίες όταν βαδίζει σε ανώμαλες επιφάνειες, σε ανωφέρειες ή όταν κινείται μέσα σε πλήθος ή σε περιορισμένο χώρο.

GMFM επίπεδο III: Το παιδί μπορεί να κινηθεί σε επίπεδες επιφάνειες με την χρήση κάποιων κινητικών βοηθημάτων. Μπορεί να χρησιμοποιεί μόνο του ένα αμαξίδιο αλλά για μεγάλες αποστάσεις ή σε ανώμαλο έδαφος πρέπει να βοηθηθεί από ένα τρίτο πρόσωπο.

GMFM επίπεδο IV: Το παιδί είναι σε θέση να μετακινείται σε μικρές αποστάσεις με την χρήση βοηθημάτων αλλά έχει όλο και περισσότερη ανάγκη από το αμαξίδιο.

GMFM επίπεδο V: Υπάρχει αδυναμία αυτόνομης μετακίνησης και το παιδί πρέπει να μεταφέρεται από τρίτους. Δεν υπάρχει έλεγχος της θέσης της κεφαλής ή του κορμού. Όλες οι κινητικές δραστηριότητες είναι περιορισμένες.

Εικόνα 4 3. Γραφιστική απεικόνιση των 5 λειτουργικών επιπέδων της κλίμακας GMFM (Gross Mot Motor Function Measurement).

Δ. Βάδιση

Πολλές από τις μελέτες που ερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της AT-A ασχολήθηκαν ιδιαίτερω με την βελτίωση της βάδισης. Χρησιμοποιήθηκαν διάφορες αντικειμενικές μέθοδοι καταγραφής και αξιολόγησης της βάδισης: η κλίμακα PRS (μελέτη 6 παραμέτρων του κύκλου της βάδισης με βαθμολογία 0–14), κινηματική μελέτη στο οβελιαίο επίπεδο, παράμετροι της σε μήκος βάδισης (όπως το μήκος του βηματισμού), ανάλυση βάδιση με παρατήρηση, μελέτη της κορυφαίας τιμής της ραχιαίας κάμψης του πέλματος και μελέτη των κινήσεων της ποδοκνημικής άρθρωσης.

Σε μια ελεγχόμενη, διπλή τυφλή μελέτη, οι Koman και συνεργάτες αξιολόγησαν την ποιότητα της βάδισης 114 παιδιών με ΕΠ χρησιμοποιώντας την κλίμακα PRS. Η βαθμολόγηση της βάδισης βελτιώθηκε περισσότερο στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν AT-A συγκριτικά με την ομάδα placebo. Το αποτέλεσμα αυτό παρατηρήθηκε στην 2^η, 4^η, 8^η και 12^η εβδομάδα μετά την AT-A. Ο Wong και συνεργάτες μελέτησαν την βάδιση 17 παιδιών με σπαστική ΕΠ τόσο με την βοήθεια της κλίμακας PRS όσο και με video-ανάλυση βάδισης. Και με τις δύο μεθόδους ανάλυσης παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της βάδισης που σε αρκετές περιπτώσεις άλλαξε ουσιαστικά τις κινητικές ικανότητες των παιδιών. Οι Cosgrove και συνεργάτες μελέτησαν 26 παιδιά με ΕΠ και ανέφεραν σημαντική βελτίωση της βάδισής τους. Οι Sutherland και συνεργάτες μελέτησαν, σε μια ελεγχόμενη με placebo μελέτη, με τρισδιάστατη ανάλυση βάδιση τα αποτελέσματα της χορήγησης AT-A και συμπέραναν ότι υπήρξε σημαντική βελτίωση. Σε μια άλλη μελέτη οι Wissel και συνεργάτες εστίασαν στην σχέση δόσης της AT-A και αποτελεσματικότητας. Μελέτησαν 33 παιδιά χορηγώντας είτε χαμηλή είτε υψηλή δόση AT-A και απέδειξαν ότι και οι 2 ομάδες βελτίωσαν την βάδισή τους, το αποτέλεσμα όμως ήταν καλλίτερο στην ομάδα παιδιών που έλαβαν την υψηλή δόση. Οι Boyd και συνεργάτες μελέτησαν προοπτικά 25 παιδιά με ΕΠ μετά από έγχυση AT-A στους γαστροκνήμιους μύες. Η μελέτη έδειξε βελτίωση των κινηματικών στοιχείων της ποδοκνημικής άρθρωσης που διατηρήθηκε μέχρι και την 24^η εβδομάδα μετά την χορήγηση της AT-A.

Τέλος, οι Bjornson και συνεργάτες μελέτησαν 33 παιδιά με σπαστική διπληγία σε διπλή τυφλή μελέτη και έδειξαν σημαντική βελτίωση πολλών παραμέτρων της βάδισης ακόμα και 6 μήνες μετά την χορήγηση της AT-A.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο
ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΕΠ αποτελεί ένα από τα σοβαρότερα νευρολογικά προβλήματα της πρώτης παιδικής ηλικίας. Είναι επίσης ένα αρκετά συχνό πρόβλημα καθώς η συχνότητά της εκτιμάται γύρω στα 2 έως 2,5 περιστατικά ανά 1.000 γεννήσεις (Majnermer, 2004) ενώ η συχνότητα είναι πολύ μεγαλύτερη μεταξύ των πρόωρων νεογέννητων. Παρά τις σημαντικές προόδους της ιατρικής επιστήμης και την βελτίωση της περιγεννητικής φροντίδας η συχνότητα της ΕΠ παραμένει σταθερή.

Η ΕΠ είναι, βάσει του ίδιου της του ορισμού (Bax, 2005), μια διαταραχή της κινητικότητας. Σε πάρα πολλές περιπτώσεις όμως η κλινική εικόνα περιλαμβάνει αισθητικές, αισθητηριακές, μαθησιακές, νοητικές και άλλες διαταραχές. Συχνά επίσης εμφανίζονται και κρίσεις επιληψίας. Στο σκέλος της κινητικής διαταραχής προέχοντα ρόλο έχει η παθολογική διαταραχή του μυϊκού τόνου είτε με την μορφή της υποτονίας είτε με την μορφή της σπαστικότητας.

Κυρίαρχο σύμπτωμα των περισσότερων ασθενών με ΕΠ είναι η σπαστικότητα διάφορων ομάδων μυών σαν αποτέλεσμα της εγκεφαλικής βλάβης. Η σπαστικότητα ορίζεται ως *«μια εξαρτώμενη από την ταχύτητα της κίνησης μυϊκή υπεرتونία συνοδευόμενη από υπερβολικά έντονα τενόντια αντανακλαστικά που οδηγούν σε υπερδιεγερσιμότητα του μυοτατικού αντανακλαστικού μαζί με άλλα στοιχεία διαταραχής του ανώτερου κινητικού νευρώνα»* (Young, 1994). Όλα τα προαναφερθέντα σημεία προκαλούν σημαντική διαταραχή της κινητικότητας του ασθενούς καθώς αποδιοργανώνουν σε μεγάλο βαθμό τόσο τον θεληματικό έλεγχο της κίνησης όσο και την ακρίβεια των κινήσεων. Επιπλέον και ανεξάρτητα από την αιτία που την προκαλεί η σπαστικότητα, εφόσον επιμείνει για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να οδηγήσει σε βραχύνσεις μυών και τενόντων και, τελικά, σε μόνιμες οστικές παραμορφώσεις. Για τους λόγους αυτούς η αντιμετώπιση της σπαστικότητας αποτελεί πρωταρχικό στόχο κάθε προγράμματος αντιμετώπισης της ΕΠ.

Ο κύριος άξονας κάθε προγράμματος αποκατάστασης ενός παιδιού με ΕΠ είναι η καλή και συστηματική φυσιοθεραπεία (Barnes, 1992). Πέραν και

ανεξάρτητα από κάθε άλλη μορφή παρέμβασης (φαρμακολογικές θεραπείες, χειρουργικές επεμβάσεις κλπ) η φυσιοθεραπεία αποτελεί την βάση της θεραπευτικής στρατηγικής (Ward, 2008). Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις, η φυσιοθεραπεία από μόνη της δεν αρκεί για την επίλυση των προβλημάτων του ασθενούς. Αυτό ισχύει και για το ειδικότερο πρόβλημα της σπαστικότητας. Χρειάστηκε λοιπόν να μελετηθούν και εφαρμοστούν και άλλες μέθοδοι αντιμετώπισης της σπαστικότητας που περιλαμβάνουν χρήση διάφορων φαρμάκων ή νευροχειρουργικών παρεμβάσεων. Οι μέθοδοι αυτές παρουσιάζονται αναλυτικά στο δεύτερο Κεφάλαιο αυτής της εργασίας. Αν και οι θεραπευτικές αυτές παρεμβάσεις υλοποιούνται συνήθως από ιατρούς ο φυσιοθεραπευτής που συμμετέχει στην αντιμετώπιση ενός παιδιού πρέπει να έχει σαφή γνώση των θεμάτων ώστε να μπορεί να παρακολουθεί την πορεία του παιδιού και να συν-διαμορφώνει τις αποφάσεις.

Την τελευταία 20ετία στο οπλοστάσιο της φαρμακολογικής αντιμετώπισης της μυϊκής σπαστικότητας προστέθηκε και η Αλλαντική Τοξίνη. Αν και πρόκειται για δυνητικά θανατηφόρα τοξική ουσία που παράγεται από το μικρόβιο Κλωστηρίδιο της Αλλαντίασης και προκαλεί την ασθένεια Αλλαντίαση, η Αλλαντική Τοξίνη χάρις σε συστηματικές έρευνες και προσπάθειες μετετράπη σε θεραπευτικό προϊόν ικανό να βοηθήσει μια ποικιλία νευρομυϊκών διαταραχών. Οι κυριότερες από αυτές είναι οι εξής: στραβισμός, βλεφαρόσπασμος, αυχενική δυστονία, πρωτοπαθής υπερ-ιδρωσία των μασχαλαίων περιοχών (US Food and Drug Administration, 2005) αλλά και καταστάσεις όπως η ημικρανία, ο σπασμός του ημιπροσώπου (Savino, 1985), η σπαστική δυσφωνία (Miller, 1987) και η σκλήρυνση κατά πλάκας (Snow, 1990). Η χρήση της AT-A για αντιμετώπιση της ΕΠ έχει εγκριθεί πριν αρκετά χρόνια στην Ευρώπη (Edgar, 2001) ενώ πλέον πρόσφατα έλαβε και την σχετική έγκριση του FDA των ΗΠΑ.

Η χρήση της Αλλαντικής Τοξίνης Α (AT-A) στην ΕΠ έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών κλινικών μελετών οι οποίες αναφέρονται και σχολιάζονται αναλυτικά στο τέταρτο Κεφάλαιο αυτής της εργασίας. Έχουν επίσης δημοσιευθεί σημαντικά άρθρα ανασκόπησης ή κατευθυντήριων οδηγιών σχετικών με το θέμα αυτό (Turner-Strokes. 2002; Ward, 2003; Heinen, 2006;

Ward, 2008; Simpson, 2008). Η AT-A θεωρείται πλέον ως μια δόκιμη και τεκμηριωμένης αποτελεσματικότητας μορφή θεραπευτικής παρέμβασης στην σπαστικότητα παιδιών με ΕΠ παραμένουν όμως πολλά θέματα ανοικτά. Για παράδειγμα, η ακριβής δοσολογία, ο τρόπος της έγχυσης, ο αριθμός των μυών που θα εγχυθούν με AT-A και άλλα σημαντικά θέματα αποτελούν ακόμα θέμα συζήτησης μεταξύ των ειδικών (Heinen, 2006; Paravasiliou, 2008).

Η AT-A δρα μέσω χημικής νευρόλυσης, δηλαδή μέσω παρέμβασης στην διαδικασία απελευθέρωσης της νευροδιαβιβαστικής ουσίας Ακετυλοχολίνης από τα συναπτικά κυστίδια της νευρικής απόληξης. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω αδρανοποίησης του πρωτεϊνικού συμπλέγματος SNAP-25 (Brin, 1997) και έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της νευρικής εντολής προς τον μυ προκειμένου αυτός να συσπαστεί. Είναι προφανές ότι εάν χορηγηθεί μεγάλη δόση AT-A θα προκληθεί πλήρης μυϊκή παράλυση ενώ εάν χορηγηθεί πολύ μικρή ποσότητα δεν θα υπάρχει χαλάρωση του μυός. Συνεπώς η δόση της χορηγούμενης AT-A είναι μια πολύ σημαντική παράμετρος προκειμένου να επιτευχθεί ένα ικανοποιητικό κλινικό αποτέλεσμα.

Η νευρομυϊκή αναστολή έχει προσωρινό χαρακτήρα καθώς μετά από κάποιο χρονικό διάστημα συνήθως πρόκειται για λίγους μήνες) εκβλαστάνουν νέες νευρομυϊκές συνάψεις (Jeferson, 2004; DePavia, 1999). Η τελευταία αυτή παρατήρηση εξηγεί την αναγκαιότητα επανάληψης της έγχυσης AT-A στους μύες προκειμένου να διατηρηθεί το αποτέλεσμα της δηλαδή η μυϊκή χαλάρωση.

Όπως και για κάθε άλλη φαρμακευτική ουσία, έτσι και για την AT-A δύο είναι τα κυρίαρχα θέματα: η ασφάλεια της χορήγησής της και η αποτελεσματικότητά της.

Ως προς την ασφάλεια η AT-A θεωρείται ιδιαίτερα ασφαλής με πολύ λίγες και ήπιου χαρακτήρα παρενέργειες (Bakheit, 2001; Priess, 2003; Simpson, 2008).

Ως προς την αποτελεσματικότητα της AT-A η εκτίμηση είναι αρκετά πιο δύσκολη λόγω μιας σειράς παραμέτρων:

- Οι διάφορες μελέτες έχουν σημαντικές μεθοδολογικές διαφορές που κάνουν την σύγκριση των αποτελεσμάτων δύσκολη.
- Οι διάφοροι ερευνητές χρησιμοποιούν διαφορετικά παρασκευάσματα της AT-A, με διαφορετικά δοσολογικά σχήματα και ο αριθμός των μυών στους οποίους γίνεται έγχυση επίσης διαφέρει. Συνεπώς είναι πολύ δύσκολο να γίνουν συγκρίσεις των διάφορων μελετών και να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα.
- Δεν υπάρχει συμφωνία ως προς τι ακριβώς σημαίνει «βελτίωση» στην περίπτωση της ΕΠ. Άλλοι ερευνητές χρησιμοποιούν κλίμακες μέτρησης της σπαστικότητας ή του εύρους κίνησης, άλλοι χρησιμοποιούν κλίμακες μέτρησης των λειτουργικών ικανοτήτων του ασθενούς ενώ άλλοι μετρούν και τον βαθμό της ικανοποίησης του ασθενούς ή της οικογένειάς του.

Τα αποτελέσματα των σημαντικότερων μελετών χρήσης της AT-A σε παιδιά με σπαστική μορφή ΕΠ έχουν αναφερθεί στο τέταρτο Κεφάλαιο της εργασίας. Από την ανασκόπηση αυτών των μελετών προκύπτουν τα εξής βασικά συμπεράσματα.

- Η ενδομυϊκή χορήγηση AT-A σε μύες με σπαστικότητα μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της σπαστικότητας, βελτίωση του εύρους κίνησης των προσβεβλημένων αρθρώσεων και βελτίωση μιας σειράς κινηματικών παραμέτρων που προκύπτουν από μελέτες ανάλυσης της βάρδισης. Άλλοτε βελτιώνονται και οι τρεις αυτές παράμετροι ενώ άλλοτε βελτιώνονται ορισμένες μόνον από αυτές. Το μέγεθος της βελτίωσης, αν και διαφέρει από μελέτη σε μελέτη, ήταν συνήθως αρκετά σημαντικό.
- Σε αρκετές, όχι όμως όλες, τις περιπτώσεις παρατηρήθηκαν βελτιώσεις και στην καθημερινή λειτουργικότητα των ασθενών που άλλοτε ήταν οριακές ενώ άλλοτε ήταν σημαντικές. Ιδιαίτερη σημασία έχει η παρατήρηση ότι σε αρκετές περιπτώσεις παρά την θετική μεταβολή πολλών από τις κινηματικές παραμέτρους των ασθενών η λειτουργική τους βελτίωση ήταν από ανύπαρκτη έως μικρή.
- Ο βαθμός ικανοποίησης των ασθενών από την χρήση της AT-A ήταν συνήθως μέτριος. Αυτό πιθανώς οφείλεται στο ότι οι ασθενείς ή οι

οικογένειές τους είχαν μη ρεαλιστικές ελπίδες από το αποτέλεσμα της AT-A και απογοητεύθηκαν όταν τα αποτελέσματα ήταν χαμηλότερα του αναμενομένου.

Γενικότερα και σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία (Turner-Strokes, 2002; Ward, 2003; Heinen, 2006; Papavasiliou, 2008; Simpson, 2008; Ward 2008) μπορούμε να διατυπώσουμε τις εξής απόψεις σχετικά με την θέση της AT-A στην αντιμετώπιση της ΕΠ:

- § Η αντιμετώπιση της ΕΠ πρέπει να γίνεται από ομάδα έμπειρων επιστημόνων όπως ο παιδίατρος, ο παιδονευρολόγος, ο ορθοπεδικός, ο φυσιοθεραπευτής και ο εργοθεραπευτής. Μόνον με ομαδική αντιμετώπιση μπορεί να έχει την καλλίτερη δυνατή εξέλιξη το παιδί με ΕΠ.
- § Άξονας της θεραπευτικής παρέμβασης πρέπει να είναι η συστηματική φυσιοθεραπεία επικουρούμενη όπου πρέπει, και από την εργοθεραπεία.
- § Ανάλογα με την κάθε περίπτωση μπορεί να εφαρμοστούν και φαρμακευτικά μέτρα, ορθώσεις, γύψοι ή ακόμα και ορθοπεδικές επεμβάσεις. Το είδος των απαιτούμενων παρεμβάσεων, ο συνδυασμός τους και η χρονική στιγμή που θα εφαρμοστούν αποτελούν δύσκολες επιλογές και χρειάζεται μεγάλη εμπειρία προκειμένου να ληφθούν οι σωστές αποφάσεις.
- § Στα πλαίσια αυτά θέση έχει η και η ενδομυϊκή έγχυση AT-A σε πάσχοντες μύες με σκοπό την μείωση της σπαστικότητας, την βελτίωση των κινητικών ικανοτήτων του ασθενούς και την αποφυγή ή χρονική αναβολή χειρουργικών επεμβάσεων. Η χρήση της AT-A ποτέ δεν πρέπει να αποτελεί το μοναδικό είδος θεραπευτικής παρέμβασης αλλά πρέπει να συνδυάζεται πάντα με εντατική φυσιοθεραπεία ή όποια άλλα μέτρα κρίνονται απαραίτητα.
- § Η χρήση της AT-A πρέπει να γίνεται από ιατρούς με εμπειρία στο συγκεκριμένο αντικείμενο.
- § Σημαντικά στοιχεία της χρήσης της AT-A όπως η ακριβής δοσολογία, η τεχνική της έγχυσης, ο αριθμός των εγχυόμενων μυών, η συχνότητα της έγχυσης δεν είναι αυστηρά καθορισμένα και σε μεγάλο βαθμό καθορίζονται από τις προσωπικές εμπειρίες του ιατρού.

§ Η ΑΤ-Α δεν αποτελεί θεραπευτική πανάκεια ούτε αναμένεται να «λύσει» το πρόβλημα της σπαστικότητας σε ένα παιδί με ΕΠ. Αποτελεί όμως ένα αποτελεσματικό και ασφαλές θεραπευτικό όπλο που, σε συνδυασμό και με άλλες θεραπευτικές μεθόδους, μπορεί να συμβάλλει ουσιαστικά στην βελτίωση της ποιότητας της ζωής ενός παιδιού με ΕΠ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Motor paralysis: cardinal manifestations of neurologic disease. In: Adams RD, Victor M, Ropper AH, editors. Principles of neurology. Vol 6. New York: McGraw Hill, 1997:54-6.
2. Albright AL. Spasticity and movement disorders in cerebral palsy. *J Child Neurol* 1996;11(suppl 1):S1-4.
3. American Academy Pediatrics—Red book 2000, στο Clostridial Infections: Botulism and infant Botulism, 212-4
4. Anttila H, Malmivaara A, Kunz R, Auti-Ramo I, Makela M. Quality of reporting of randomized control trials in cerebral palsy. *Pediatrics* 2006; 117: 2222-30
5. Arnon S, Schechter R, Inglesby T et al. Botulinum Toxin as a Biological weapon. *JAMA* 2001; 285:1059-70
6. Bakheit AMO, Severa S, Cosgrove A, et al. Safety profile and efficacy of botulinum toxin A (Dysport) in children with muscle spasticity. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43:234 –238; erratum 2001;43:357.
7. Barnes MP (1992) Neurological rehabilitation – a working party report of the British Society of Rehabilitation Medicine and the Neurological Alliance. British Society of Rehabilitation Medicine, London
8. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol.* Aug 2005; 47(8):571-6.
9. Bax M. Does “therapy” have a future ? *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:3
10. Bell KR, Williams E. Use of botulinum toxin type A and type B for spasticity in upper and lower limbs. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2003; 14:821– 835

11. Berweck S, Feldkamp A, Francke A, Heinen F. Sonography guided injection of Botulinum toxin A in children with cerebral palsy *Neuroepadiatrics* 2002; 33:221-3
12. Bjornson K, Hays R, Graubert C, Price R, Won F, McLaughlin J, Cohen M Botulinum Toxin for Spasticity in Children With Cerebral Palsy: A Comprehensive Evaluation *Pediatrics*. 2007 ; 120(1): 49–58.
13. Bleck TP-*Clostridium botulinum* (Botulism), στο Principles and Practice of Infectious Diseases ed. Mandell, Douglas and Bennett, 2000:235, 2543-48.
14. Bobath B. The very early treatment of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1967; 9: 373-90
15. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987;67:206 –207
16. Boyd RN, Pliatsios V, Starr R, et al. Biomechanical transformation of the gastroc-soleus muscle with botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:32– 41.
17. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle nerve Suppl* 1997; 6:S146-S168
18. Buttler C, Darrah J, Effects of neurodevelopmental treatment for cerebral palsy: an AACPD evidence report. *Dev Med Child Neurolo* 2001; 43:778-90
19. Calderon-Gonzalez R, Calderon-Sepulveda R, Rincon-Reyes M, et al. Botulinum toxin A in management of cerebral palsy. *Pediatr Neurol*. 1994;10:284 –288.
20. Chin TY, Nattrass GR, Selber P, Graham HK. Accuracy of intramuscular injection of Botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation. *J Pediatr Orthop* 2005; 25:286-91
21. Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, et al. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equines: a randomized prospective trial. *J Pediatr Orthop*. 1998;18:304 –311.

22. Cosgrove AP, Corry IS, Graham HK. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1994; 36:386 –396.
23. Denislic M, Meh D. Botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy. *Neuropediatrics* 1995; 26:249 –252.
24. DePavia A, Meiunier FA, Molgo J, et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96:3200 –3205.
25. Dimitrijevic MR. Clinical assessment of spasticity. In: *Neurosurgery for spasticity: a multidisciplinary approach.* New York: Springer-Verlag, 1991:33-7.
26. Eames NW, Baker RJ, Hill N, et al. The effect of botulinum toxin A on gastrocnemius length: magnitude and duration of response. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41:226 –232.
27. Edgar TS. Clinical utility of botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy: a comprehensive review. *J Child Neurol.* 2001; 16:37– 46.
28. Franz D, Jahrling P, Friedlander A et al. Clinical recognition and management of patient exposed to biological warfare agent. *JAMA* 1997; 278: 399-411
29. Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C. An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in hemiplegic cerebral palsy. *J Pediatr.* 2000; 137:331–337.
30. Fetters I, Kluzic J. The effects of neurodevelopmental treatment versus practice on the reaching of children with spastic cerebral palsy. *Phys Ther* 1996; 76:346-58
31. Filloux FM. Neuropathophysiology of movement disorders in cerebral palsy. *J Child Neurol* 1996;(suppl 1):S5-12.
32. Fosang AL, Galea MP, McCoy AT, et al. Measures of muscle and joint performance in the lower limb of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2003; 45:664–670.
33. Francisco GE, Ivanhoe CB. Pharmacologic management of spasticity in adults with brain Injury. In: Kraft GH, Horn LJ, editors. *Physical*

- medicine and rehabilitation 8:4. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997; 707-31.
34. Frerebeau PH, et al. Clinical feature of spasticity. In: Neurosurgery for spasticity: a multidisciplinary approach. New York: Springer-Verlag, 1991:29-32.
 35. Graham HK, Aoki KR, Autti-Ramo I, et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture*. 2000; 11:67–79.
 36. Heinen F, Wissell J, Philipsen A, et al. Interventional neuropaediatrics: treatment of dystonic and spastic muscular hyperactivity with botulinum toxin A. *Neuropaediatrics*. 1997;28:307–313.
 37. Heinen Florian, Moleaners Guy, Fairhurst Charlie et al. European consensus table on botulin toxin for children with cerebral palsy. *Europ J Ped Neurol* 2006 ; 10: 215-225
 38. Hemming K, Hutton JL, Colver A, Platt MJ. Regional variation in survival of people with cerebral palsy in the United Kingdom. *Pediatrics*. Dec 2005;116(6):1383-90.
 39. Hemming K, Hutton JL, Pharoah PO. Long-term survival for a cohort of adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. Feb 2006;48(2):90-5.
 40. Hutton JL, Pharoah PO. Life expectancy in severe cerebral palsy. *Arch Dis Child*. Mar 2006; 91(3):254-8.
 41. Im D, McDonald CM. New approaches to managing spasticity in children with cerebral palsy. *West J Med* 1997;166(4):271.
 42. Jacobsson B, Hagberg G. Antenatal risk factors for cerebral palsy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Jun 2004; 18(3):425-36.
 43. Jefferson RJ. Botulinum toxin in the management of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2004; 491– 499.
 44. [Kandel, ER](#), Schwartz JH, Jessell TM. [Principles of Neural Science](#) (4th ed.). New York: McGraw Hill 2000
 45. Kessler KR, Benecke R. Botulinum toxin: from poison to remedy. *Neurotoxicol*. 1997; 18:761.

46. Kinnett D. Botulinum toxin A injections in children: techniques and dosage issues. *Am J Med Rehabil* 2004; 3 Suppl10:59-64
47. Kita M, Goodkin DE. Drugs used to treat spasticity. *Drugs*. 2000; 59: 487–495.
48. Koman LA, Mooney JF, Smith B, et al. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop*. 1993;13:489–495.
49. Koman LA, Mooney JF, Smith BP, et al. Botulinum toxin type A neuromuscular block in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr Orthop*. 2000; 20:108 –115.
50. Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy. *Lancet*. 2004; 363:1619–1631.
51. Λαλιώτης Ν, Μυλωνάς Χ, Μαυρομάτης Ι, Φωτοπούλου Χ. Η κινητική εξέλιξη της αταξικής μορφής εγκεφαλικής παράλυσης, Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος 2002;15:4,32-9
52. Law M, Russel D, Pollock N et al. A comparison of intensive neurodevelopmental therapy plus casting and a regular occupational therapy program for children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39:664-70
53. Majnemer A, Mazer B. New directions in the outcome evaluation of children with cerebral palsy. *Semin Pediatr Neurol*. Mar 2004; 11(1):11-17.
54. Mall V, Heinen F, Kirschner J. Evaluation of botulinum toxin A therapy in children with adductor spasm by gross motor function measure. *J Child Neurol*. 2000;15:214 –217
55. Michaud LJ, Committee on children with disabilities. Prescribing therapy services for children with motor disabilities *Pediatrics* 2004; 113:1836-8
56. Middlebrook JL, Franz DR- Botulinum Toxins, στο *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare, Textbook of Military Medicine*, 1997, Κεφ. 33, σελ. 643-54.

57. Miller RH, Woodson GE, Jankovic J. Botulinum toxin injection of the vocal fold for spasmodic dysphonia: a preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1987; 113:603– 605.
58. Molenaers G, Desloovere K, Fabry G, DeCock P. The effects of quantitative gait assessment and botulin toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy *J bone and joint surgery* 2006; 88:161-70
59. Mutch L, Alberman E, Hagberg B, et al. Cerebral palsy epidemiology: where are we now and where are we going?. *Dev Med Child Neurol.* Jun 1992; 34(6):547-51.
60. Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 1986; 315(2):81-6.
61. Nelson KB. Can we prevent cerebral palsy? *N Engl J Med.* Oct 2003; 349(18):1765-9
62. Novak I, Cusik A, Lowe K. A pilot study on the impact of occupational therapy home programming for young children with cerebral palsy. *Amer J Occup Ther* 2007; 61(4):463-68
63. Odding E, Roebroeck ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil.* 2006; 28(4):183-91.
64. Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, et al. A double blind, randomized, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998 ;64:6 –12.
65. Papavasiliou A.S.. Management of motor problems in cerebral palsy: a critical update for the clinician, *Europ J Ped Neurol* doi 10.1016/ejpn 2008.07.09
66. Papavasiliou AS, Rapidi CA, Rizou C, Petropoulou K, Tzavara Ch. Reliability of Greek version Gross Motor Function Classification System *Brain and Development* 2007 ; 29: 79-82
67. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92(4):529-34.

68. Priess RA, Condie DN, Rowley DI, Graham HK. The effects of botulinum toxin (Btx-A) on spasticity of the lower limb and on gait in cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Br.* 2003; 85:943–948.
69. Russell DJ, Rosenbaum PL, Avery LM, Lane M. *Gross Motor Function Measure (GMFM-66 and GMFM-88) User's Manual.* London, United Kingdom: Mac Keith Press 2002
70. Russman BS, Ashwal S. Evaluation of the child with cerebral palsy. *Semin Pediatr Neurol.* Mar 2004, 11(1):47-57.
71. Savino PJ, Sergott RC, Bosley TM, et al. Hemifacial spasm treated with botulinum A toxin injection. *Arch Ophthalmol.* 1985 ;103:1305–1306.
72. Σκαρδούτσου Α. Αλλαντική τοξίνη στην αντιμετώπιση της Εγκεφαλικής Παράλυσης. *Παιδιατρική* 65: 147-150, 2002
73. Shevell MI, Bodensteiner JB. Cerebral palsy: defining the problem. *Semin Pediatr Neurol.* Mar 2004, 11(1):2-4.
74. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, Simpson LL and So Y Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): Subcommittee of the American Academy of Neurology Report of the Therapeutics and Technology Assessment *Neurology* 2008; 70:1691-1698
75. Snow BJ, Tsui JKC, Bhatt M, et al. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol.* 1990; 28:512–515.
76. Stanley F, Blair E, Alberman E. *Cerebral Palsies: Epidemiology and Causal Pathways.* London: MacKeith Press, 2000.
77. Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, et al. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait Posture.* 1999; 10:1–9.
78. Thompson NS, Baker RJ, Cosgrove AP, et al. Musculoskeletal modeling in determining the effect of botulinum toxin on the hamstrings of patients with crouch gait. *Dev Med Child Neurol.* 1998; 40:622– 625.

79. Transfer of therapeutic products to the Center for Drug Evaluation and Research. US Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Available at: [www.fda.gov/cber/transfer/](http://www.fda.gov/cber/transfer/transfprods.htm) transfprods.htm. Accessed August 30, 2005.
80. Turner-Stokes L, Ward AB The management of adult spasticity using botulinum toxin type A – a guide to clinical practice. *Clin Med* 2002 ; 2(2): 128–130
81. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn. 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2001*:. 4.
82. Wallen MA, O’Flaherty SJ, Waugh MCA. Functional outcomes of intramuscular botulinum toxin type A in the upper limbs of children with cerebral palsy: a phase II trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004 ;85: 192–200.
83. Ward AB, Aguilar M, de Beyl Z, Gedin S, Kanovsky P, Molteni F, Wissel J, Yakovleff A The use of botulinum toxin type A in the management of adult spasticity: a European consensus statement. *J Rehabil Med* 2003 ; 35(2): 98–99
84. Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxins *J Neural Transm* 2008; 115: 607–616
85. WE MOVE: Worldwide Education and Awareness for Movement Disorders. Orthopedic operations. Available at: http://wemove.org/spa/spa_oss.html. Accessed October 11, 2007.
86. Wissel J, Heinen F, Schenkel A, et al. Botulinum toxin A in the management of spastic gait disorders in children and young adults with cerebral palsy: a randomized, double-blind study of “high-dose” versus “low-dose” treatment. *Neuropediatrics.* 1999; 30:120 –124.
87. Wong AM, Chen CL, Chen CP, et al. Clinical effects of botulinum toxin A and phenol block on gait in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil.* 2004; 83:284 –291
88. Wong V. Use of botulinum toxin injection in 17 children with spastic cerebral palsy. *Pediatr Neurol.* 1998; 18:124 –130.
89. Young RR. Spasticity: a review. *Neurology* 1994; 44(suppl 9):S12-20.

90. Zelnik N, Giladi N, Goikhman I, et al. The role of botulinum toxin in the treatment of lower limb spasticity in children with cerebral palsy-a pilot study. *Isr J Med Sci.* 1997; 33:129 –133.
91. Zidar J, Dimitrijevic MR. In: *Neurosurgery for spasticity: a multidisciplinary approach.* New York: Springer-Verlag, 1991:39-46.