

Inmede Spastisite Tedavisi

Management of Spasticity in Stroke

Belgin ERHAN

Sağlık Bakanlığı 70. Yıl İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. FTR Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Spastisite hastanın fonksiyonu, bakımı, konforu ve medikal durumunu olumsuz etkiliyorsa tedavi edilmelidir. Öncelikle nosiseptif ve eksteroseptif uyarılar spastisiteyi arttırdığı için bunlar giderilmelidir. Germe egzersizleri, pozisyonlama, ortezeleme, buz tedavisi, elektrik stimülasyonu inme sonrası görülen spastisite tedavisinde yararlı bulunmuştur. Oral antispastikler inme spastisitesinde kullanılan diğer tedavi ajanlarıdır. Oral antispastik ajanların en az etkili olduğu hasta grubu inmeli hastalardır. İnmeli hastalar ilaçların kognitif yan etkilerine daha duyarlıdır ve bu ajanların bir kısmı inmede nörolojik iyileşmeyi olumsuz etkilerler. Oral ajanların bu yan etkilerinden dolayı son yıllarda inme spastisitesinde lokal farmakolojik ajanlar ön plana çıkmıştır. Fenol ve botulinum toksin A enjeksiyonları tedavide etkili bulunmuşlardır.

Spastisite tedavisi sıklıkla birçok disiplinin bir arada yürüttüğü bir tedavi algoritması gerektirir ve tedavi seçeneği ne olursa olsun tam bir nörorehabilitatif programla desteklenmelidir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2006;52(Özel Ek B):B34-B37*

Anahtar Kelimeler: İnme, spastisite, spastisite tedavisi

Summary

Spasticity should be treated if it interferes with the patient's function, comfort, care and medical status. First of all, nociceptive and exteroceptive stimuli exacerbate spasticity and they should be eliminated. Stretching exercise, positioning, orthotics, cold treatment, and electrical stimulation were found to be effective in spasticity management after stroke. Oral antispastic agents are the other agents that are used in stroke spasticity. The patient group that gets least benefit from oral antispastic agents is stroke patients. Stroke patients are more sensitive to side effects of oral agents and some of the oral agents may negatively affect the neurological improvement. Because of the side effects of the oral agents, local pharmacological agents become more popular in recent years. Phenol and botulinum toxin A injections were found to be effective in the management.

Spasticity management needs an algorithm that is run by a multidisciplinary team and whatever the treatment choice is, it should be supported by a proper neurorhabilitative programme. *Turk J Phys Med Rehab 2006;52(Suppl B):B34-B37*

Key Words: Stroke, spasticity, spasticity management

Giriş

Motor korteksi veya internal kapsülü etkileyen inmelerden sonra başlangıç hipotonisi ve tendon reflekslerinde kayıp görülür. Bunu birkaç gün veya hafta sonra antigravite kaslarda gözlenen spastik hipertoni izler (1).

İnme sonrası görülen spastisitenin sıklığı konusunda bir çok çalışma mevcuttur. Ward (2) yeni inmelerin %16'sında spastisite tespit etmişken, Sommerfeld ve ark. (3) inmeden sonraki 3. ayda %19 hastada spastisite saptamışlardır. Watkins ve ark. (4)

kronik dönemdeki inmeli hastaların %38'inde spastisiteden, Welmer ve ark. (5) %49 hastada artmış kas tonusundan bahsetmişlerdir. Spastisite inmeli hastada sıklıkla şu klinik görünümle karşımıza çıkar; omuzda adduksiyon, dirsek ve el bileğinde fleksiyon, el parmaklarında fleksiyon, kalça ve dizde ekstansiyon, ayak bileğinde plantar fleksiyon (1).

Tedavi

Spastisite tedavisinin genel prensipleri inmeli hastada görülen spastisitenin tedavisinde de geçerlidir.

Tedaviye başlamadan önce spastisitenin hastanın fonksiyonu, bakımı, konforu ve medikal durumu üzerine olan etkisi değerlendirilmelidir. Tedavi gerektirmeyen spastisite hasta için zorluk yaratmayabilir ve hatta hasta bundan fonksiyonel olarak faydalanabilir. Özellikle ekstansör spastisite ayakta durma ve ambulasyon aktivitelerine yardımcı olur. Ayrıca spastisite kas ve kemik kütesinin korunmasını sağlar, venöz dönüşü artırarak derin ven trombozunu önler. Eğer spastisite kişisel bakım fonksiyonlarını etkiliyor, tekerlekli sandalye pozisyonunu ve transfer aktivitelerini bozuyor, uyku bozukluğuna, cilt bozukluklarına yol açıyorsa, ağrı nedeni ise, ortez uyumunu engelliyor, cinsel fonksiyonları etkiliyor, eklem kontraktürlerine ve deformiteye yol açıyorsa tedaviye gerek vardır. Spastisite tedavisinde akıldatılması gereken genel kurallar şunlardır; Nosiseptif ve eksteroseptif uyarılar spastisiteyi artırır. Nosiseptif uyarıların önlenmesi iyi bir bakımla sağlanır; infeksiyon kontrolü, tırnak batması, bası yarası ve kontraktürlerin önlenmesi, bacakları sıkı veya vuran giysi-atel kullanılmaması, iyi bir barsak ve mesane bakımı, ağrı kontrolü spastisitenin azalmasına yardımcı olur. Spastisite tedavisi sıklıkla birçok disiplinin bir arada yürüttüğü bir tedavi algoritması gerektirir. Genel bir sınıflama yapıldığında tedaviyi farmakolojik olmayan, farmakolojik ve cerrahi tedavi olarak 3'e ayırabiliriz.

Fizik Tedavi Modaliteleri

Fizik tedavi uygulamaları ve rehabilitasyon teknikleri farmakolojik olmayan tedaviler sınıfını oluşturur.

Literatürde kontrollü çalışmaların azlığı nedeni ile kanıt dayalı tıptan çok klinisyenlerin kendi klinik gözlemleri ve tecrübelerine dayalı yerleşmiş birçok tedavi günümüzde kullanılmaktadır. Etkileri kısa sürelidir. Spastisitenin erken tedavisinde birinci basamak tedavidir. Geç dönemde ise diğer tedavilerle birlikte kullanılır.

Germe Egzersizleri

Tedavi seçeneği ne olursa olsun günlük rutin germe egzersizleri mutlaka yapılmalıdır (6). Günde iki kez yapılması önerilir. Germeden sonra gözlenen rahatlama birkaç saat sürer. Özellikle sabah gözlenen ciddi spastisite germe ile azaltılabilir. Germe egzersizleri müskülotendinöz ünitelerde mekanik değişiklikler ve iç çik duyarlılığında ve gama aktivitesinde azalma ile kasın geri karşı duyarlılığını azaltarak etki ederler (7,8).

Fizyoterapi tekniklerinden Bobath (9), Brunnstrom (10) ve propriyoseptif nöromüsküler fasilitasyon (11) inmede spastisite tedavisinde kullanılan ve etkili oldukları bildirilen tekniklerdir. Fakat Dvir ve Panturin'in (12) 1993'te yaptığı bir çalışmada, 33 hemiplejik hastada bu tekniklerin antispastik etkisi bulunmamıştır.

Postür ve Pozisyonlama

Ekstremitelerin ve gövdenin diziliminin uygun olması için gerekli destekler ve oturma sistemleri kullanılmalıdır. Tekerlekli sandalye kullanan hastalarda sırt desteği lomber lordozu koruyacak ve sakral oturmayı önleyecek tarzda olmalıdır. Minder-bel açısının azaltılması hastanın dik oturmasına neden olarak ekstansör tonusta azalmaya yol açar. Otururken diz ve ayak bileğinin 90° olmasına dikkat edilmelidir (6). Yaylı ya da çok yumuşak oturma yüzeyleri femurlarda aşırı iç rotasyona yol açtıkları için önerilmez.

Yatağa bağımlı hastalarda kurbağa pozisyonu tonus azalmasına yol açar, fakat kontraktür ve bası yarası oluşumu bu pozisyonlarda daha kolay olacağı için dikkatli olunmalıdır (13).

Ortezleme

Spastisitede ortezlemenin veya alçılamanın amacı anormal

paternlerin inhibe edilmesi, normal dizilimi ve hareketin desteklenmesi, kontraktürlerin önlenmesi ve pasif germenin sağlanmasıdır. Uzun süreli germe motor nöron eksitabilitesinde inhibisyonun yol açar (14).

Buz Tedavisi

Buz, yeterli kas içi soğuma elde edilebilmesi için en az 20 dakika lokal olarak uygulanmalıdır. Uygulama sonrası birkaç saat boyunca klonus ve artmış tendon reflekslerinde azalma gözlenir (15). Sıklıkla buz paketleri ve buz masajı tarzında uygulanır.

Elektrik Stimulasyonu

Elektrik stimulasyonu sinir, kas ve duyu dermatoma transkütanöz olarak uygulanır. F yanıtı ve sarkaç testi üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir. Granat ve ark. (16) peroneal sinir stimulatörünün hemiplejik spastik düşük ayak tedavisinde başarılı sonuç verdiğini bildirmişlerdir. Stefanovska ve ark. (17) yaptıkları çalışmada implante peroneal sinir stimulatörü ile spastisitede azalma tespit etmişlerdir.

Medikal Tedavi

Sistemik farmakolojik tedaviler kas spazmının yaygın olduğu durumlarda endikedir. Antispastik ilaçların mekanizması ve etki yerleri net olarak bilinmemekle beraber nörotransmitter veya nöromodülatörlerin santral sinir sistemi veya periferdeki etkilerini değiştirirler. Glutamat yolu ile eksitasyonu suprese ederken, GABA ve glisin yolu ile inhibisyonu indüklerler. GABA ve glisin santral sinir sistemindeki ana inhibitör nörotransmitterlerdir. Medulla spinalisteki küçük internöronlarda presinaptik inhibisyonu ayarlarlar. Ayrıca beyin sapı, serebellum, basal ganglia ve korteksin inhibitör sinapslarında da yer alırlar. Internöronlardan salgılanan GABA, postsinaptik membrandaki GABAA ve GABAB reseptörlerine bağlanır. GABA kan beyin bariyerinden geçmez.

İnmede spastisitenin oral antispastik ajanlarla tedavisinde bir takım özellikler vardır. Bunlar; Oral antispastik ajanların en az etkili olduğu hasta grubu inmeli hastalardır. İnmeli hastalar ilaçların kognitif yan etkilerine daha duyarlıdır. Oral antispastik ajanlar inmede nörolojik iyileşmeyi olumsuz etkilerler. Erken dönemde seçilen tedaviler geriye dönüşümlü olmalıdır (18-20).

Dantrolen Sodyum

Daha çok serebral orijinli spastisitede tercih edilir (13). İskelet kası sarkoplasmik retikulumdan kalsiyum salınımı inhibe ederek kontraksiyonu önler. Kas düzeyinde etki eder. Karaciğerde metabolize olur, yarılanma ömrü 15 saattir. İnme, CP gibi supraspinal lezyonlarda daha etkilidir. 25 mg/gün başlangıç dozudur. Her 4-7 günde 25 mg artırılarak 100 mg/gün verilebilir. En önemli yan etki hepatotoksistedir. İki aydan daha fazla dantrolen sodyum alanlarda hepatotoksistite riski %1,8'dir (21). Yaygın güçsüzlük yapabilir. Baklofen ve diazepam göre laterji ve kognitif bozukluk yan etkileri daha azdır. Klonusu azaltmada etkilidir. İnmeli hastalarda yürüyüş kalitesini ve genel motor performansını arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (22).

Baklofen

Sersemlik, sedasyon, yorgunluk gibi kognitif yan etkilerinin çokluğu nedeni ile inmede spastisite tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç değildir (23). Spinal patolojiye bağlı spastisitede ilk seçilecek ilaçtır (13). GABA'nın santral etkili yapısal analogudur. GABAB reseptörlerine bağlanır. GABA'nın refleksi ark üzerindeki inhibitör etkilerini potansiyalize eder. Monosinaptik ve polisinyaptik spinal refleksleri inhibe eder. Yarılanma ömrü 3,5 saattir ve sabit plazma konsantrasyonu sağlamak için gün içinde dörde bölünmüş dozda uygulanması önerilir. Böbrek ve karaciğer yetmezliklerinde dikkatle kullanılmalıdır. Başlangıç dozu 10-15

mg/gün'dür. 4-7 gün ara ile 5 mg arttırılır. Genç erişkin için kabul edilebilir maksimum günlük doz 120-200 mg'dır. İlacın birden kesilmesi konvülsiyon, halusinasyon ve rebound hiperaktiviteye neden olur. Antihipertansif ajanların etkisini potansiyalize eder. Sedasyon en sık görülen erken yan etkidir. Sersemlik, hal-sizlik, konfüzyon, mide bulantısı, hipotoni, ataksi, parestezi, delirium ve konvülsiyon gibi yan etkilere de rastlanır (13).

Diazepam

Diazepam ve diğer benzodiazepinler GABA'nın postsinaptik etkilerini arttırarak veya potansiyalize ederek presinaptik inhibisyonu arttırırlar. Başlangıç dozu oral olarak günde iki kez 2-5 mg'dır. Maksimum doz günde üç kez 20 mg'dır. En sık rastlanılan yan etkisi sedasyondur. Kognitif depresyona ve sedasyona yol açtığı için inmede tercih edilmez.

İnmede nörolojik iyileşmeyi olumsuz etkiler.

Klorazepat

Benzodiazepinler grubunda yer alır. Diazepama göre kognitif yan etkileri daha azdır ve diazepam göre antispastik etkisi daha uzun ve daha potenttir. Dozu günde iki kez 5 mg'dır. Lossius ve ark.'nın (24) bir çalışmasında klorazepatin inmede fazik germe reflekslerini azalttığı bildirilmiştir.

Tizanidin

İnmede tolerabilitesi yüksek olduğu için çok tercih edilir. Spinal ve supraspinal olarak santral alfa-2 noradrenerjik reseptör bölgelerinde agonistik etkiye sahiptir. Ayrıca imidazolin reseptör bölgelerine de bağlanır. Spinal internöronların presinaptik uçlarından eksitator amino asitlerin (glutamat ve aspartat) salınımını önler ve bir inhibitör nörotransmitter olan glisinini etkisini arttırır. İnsanda H refleksin vibratör inhibisyonunu kolaylaştırır, anormal ko-kontraksiyonları azaltarak klinik etkinliği ortaya çıkar. Hipertonus, klonus ve fleksör spazmı azaltırlar. Yarılanma ömrü 2,5 saattir. Karaciğerde metabolize olur. Başlangıç dozu gece verilen 2-4 mg'dır. 2-4 günde bir doz 2-4 mg arttırılabilir. Maksimum günlük doz 36 mg/gün'dür. Sersemlik, ağız kuruluğu ve hipotansiyona yol açabilir. Antihipertansiflerle (özellikle klonidinle) dikkatli kullanılmalıdır. Görsel halusinasyonlar ve karaciğer fonksiyon testlerinde artış diğer yan etkilerdir (25). Karaciğer enzimleri tedavinin 0, 1, 3 ve 6. aylarında kontrol edilmelidir. Meythaler ve ark.'nın (26) yaptığı bir çalışmada tizanidinin inmeli hastalarda spastisitede azalmaya neden olurken yan etkilerine de sık rastandığı vurgulanmıştır.

Klonidin

Alfa 2 agonistidir, santral etkilidir ve presinaptik inhibisyonu arttırarak antispastik etkisi ortaya çıkar. Motor nöron depresyonu yaparak omurilik yaralanmasında görülen hipertoni ve spastisiteye etki eder. İnmede inme sonrası motor iyileşmeyi azalttığı için tercih edilmez.

Gabapentin

Antikonvülzan olarak kullanımı sırasında spastisiteyi de azalttığı saptanmıştır. Günlük doz, günde üç kez 300-400 mg'dır, ve maksimum doz 3600 mg/gün'dür. Omurilik yaralanmasına bağlı spastisitede etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (13). Santral sinir sistemi depresyonu, somnolans, sersemlik, ataksi ve yorgunluk gibi yan etkilerinden dolayı inme ve travmatik beyin yaralanmasına bağlı spastisite tedavisinde tercih edilmez.

Motor Nokta ve Sinir Blokları

Spastisite sadece birkaç kas grubunu etkiliyorsa lokal tedavi gündeme gelir. Lokal anestezipler, alkol, fenol, botulinum toksini lokal kas relaksasyonu amacı ile kullanılan ajanlardır.

Fenol

Klinikte %3-6 konsantrasyonlarda kullanılır. Endonöral tüp korunur, aksonlar haraplanır, sinir iletimi kesilir, reflex ark kesilir, kas gevşer, paralizisi olur. Perinöral, intramüsküler veya genel anestezi altında açık teknikle uygulanabilir. Kısa sürede etki göstermesi, düşük maliyeti, antijenitesinin olmaması tedavide tercih nedenlerdir. Ancak yan etki yönünden zengin bir ajandır. En sık görülen yan etkiler; injeksiyon sırasında ağrı, kronik dizestezi, vasküler komplikasyonlar, aşırı motor zayıflık, cilt etkileri, duyuusal kayıp ve sistemik etkilerdir.

Proksimal büyük kas spastisitesinde uzun süreli kemodenervasyon sağladığı ve sinirlerin proksimalde duyuusal komponentlerinin daha az olması nedeni ile fenol ile motor nokta blokajı tercih edilmelidir (13). Kirazlı ve ark. (27) ile On ve ark.'nın (28) yaptıkları iki çalışmada fenol uygulamalarının inmede görülen spastisitenin tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.

Botulinum Toksin-A

Toksin nöromüsküler kavşakta presinaptik kolinerjik sinir uçlarına kuvvetli bir şekilde bağlanır, asetilkolin eksositozunu inhibe ederek paralitik etkisini gösterir. İntramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulanır. Her kas için belirlenmiş dozlarda uygulanır (29). Klinik etkinliği injeksiyondan sonraki 24-72 saat içinde başlar, 4-6 haftada doruk seviyeye ulaşır, 3-4 ay etkinliği devam eder. Etkisi geri dönüşümlüdür.

Uygulama kolaylığı ve sinirlerin duyuusal içeriklerinin distalde daha fazla olması nedeni ile distal spastisitede tercih edilir. Fenol ile botulinum toksin A birlikte kullanılabilir. Fenol denervasyonundan sonra daha az doz toksin gerekebilir.

Yaygın proksimal spastisitede az etkili olması, antikor oluşumu, etkisinin geçici olması dezavantajlardır.

Toksinin inme sonrası spastisitede etkinliğini ve tedavi maliyetini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (30-32).

Sonuç

İnmede spastisite hastalığının rehabilitasyonunu, hasta ve bakımıcısının yaşam kalitesini, hastanın günlük yaşam aktivelerini olumsuz etkiliyorsa tedavi edilmelidir. Standart tedavisi yoktur, tedaviye hastaya göre karar verilir. Oral ajanların hastaların büyük çoğunluğunda yan etki yapması nedeni ile son yıllarda inme spastisitesinde lokal farmakolojik ajanları ön plana çıkarmıştır. Bunun yanı sıra spastisite tedavi seçeneği ne olursa olsun mutlaka tam bir nörorehabilitatif programla desteklenmelidir.

Kaynaklar

1. Bhakta BB. Management of spasticity in stroke. Br Med Bull 2000;56:476-85.
2. Ward AB. Long term modification of spasticity. J Rehabil Med 2003;Suppl. 41:60-5.
3. Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. Stroke 2004;35:134-9.
4. Watkins CL, Leathley M, Gregson J, Moore A, Smith T, Sharma A. Prevalence of spasticity post stroke. Clin Rehabil 2002;16:515-22.
5. Welmer AK, von Arbin M, Widen Homqvist L, Sommerfeld DK. Spasticity and its association with functioning and health-related quality of life 18 months after stroke. Cerebrovasc Dis 2006;21:247-53.
6. Watanabe T. The role of therapy in spasticity management. Am J Phys Med Rehabil 2004;83:45-9.
7. Decker M, Hall A. Physical therapy in spinal cord injury. In: Management of spinal cord injuries. Bloch RF, Basbaum M, editor. Baltimore: Williams & Wilkins; 1986. p. 320-47.

8. Gündüz Ş. Spinal spastiste tedavisinde yenilikler. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 1999;2(özel sayı):17-28.
9. Bobath B. Adult Hemiplegia: Evaluation and treatment. 3rd ed. London: Butterworth Heinemann; 1990.
10. Brunnstrom S. Movement Therapy in Hemiplegia. 2nd ed. New York: Harper and Row; 1970.
11. Knott M, Voss DE. Proprioceptive Neuromuscular Facilitation. 2nd ed. New York: Harper and Row; 1968.
12. Dvir Z, Panturin E. Measurement of spasticity and associated reactions in stroke patients before and after physiotherapeutic intervention. Clin Rehabil 1993;7:15-21.
13. Priebe MM, Goetz LL, Wuermsler LA. Spasticity following spinal cord injury. In: Spinal Cord Medicine. Kirshblum S, Campagnolo D, DeLisa JA, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 220-33.
14. Robinson KL, McComas AJ, Belanger AY. Control of soleus motoneuron excitability during muscle stretch in man. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982;45:699-704.
15. Price R, Lehmann JF, Boswell-Besette S, Burleigh A, deLateur BJ. Influence of cryotherapy on spasticity at the human ankle. Arch Phys Med Rehabil 1993;73:300-4.
16. Granat MH, Maxwell DJ, Ferguson ACB, Lees KR, Barbenel JC. Peroneal stimulator: evaluation for the correction of the spastic drop foot in hemiplegia. Arch Phys Med Rehabil 1996;77:19-24.
17. Stefanovska A, Gros N, Vodovnik L, Rebersek S, Acimovic-Janezic R. Chronic electrical stimulation for the modification of spasticity in hemiplegic patients. Scand J Rehabil Med Suppl 1988;17:115-21.
18. Yelnik AP. Pharmacology and upper limb poststroke spasticity: a review. International Society of Prosthetics and Orthotics. Ann Readapt Med Phys 2004;47:575-89.
19. Montane E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in non-progressive neurologic diseases: a systematic review. Neurology 2004;26:1357-63.
20. Ko KC, Ward AB. Management of spasticity. Br J Hosp Med 1997;58:400-5.
21. Utili R, Boitnott JK, Zimmerman HJ. Dantrolene-associated hepatic injury. Incidence and character. Gastroenterology 1977;72:610-6.
22. Katrak PH, Cole AM, Poulos CJ, McCauley JC. Objective assessment of spasticity, strength, and function with early exhibition of dantrolene sodium after cerebrovascular accident: a randomized double-blind study. Arch Phys Med Rehabil 1992;73:4-9.
23. Hulme A, MacLennan WJ, Ritchie RT, John VA, Shotton PA. Baclofen in the elderly stroke patient its side-effects and pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 1985;29:467-9.
24. Lossius R, Dietrichson P, Lunde PK. Effect of clorazepate in spasticity and rigidity: a quantitative study of reflexes and plasma concentrations. Acta Neurol Scand 1985;71:190-4.
25. Gracies JM, Nance P, Elovic E, McGuire J, Simpson DM. Traditional pharmacological treatment for spasticity. General and regional treatments. Muscle Nerve 1997;6:S92-120.
26. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, Brunner RM. Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. Arch Phys Med Rehabil 2001;82:1155-63.
27. Kirazlı Y, On AY, Kısmalı B, Akşit R. Comparison of phenol block and botulinus toxin type A in the treatment of spastic foot after stroke: a randomized, double-blind trial. Am J Phys Med Rehabil 1998;77:510-5.
28. On A, Kirazlı Y, Kısmalı B, Akşit R. Mechanisms of action of phenol block and botulinus toxin Type A in relieving spasticity: electrophysiologic investigation and follow-up. Am J Phys Med Rehabil 1999;78:344-9.
29. Francisco GE. Botulinum toxin: dosing and dilution. Am J Phys Med Rehabil 2004;83(10 Suppl):S30-7.
30. Bakheit AM, Pittock S, Moore AP, Wurker M, Otto S, Erbguth F, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. Eur J Neurol 2001;8:559-65.
31. Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB, Poewe W, Wissel J, Muller J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. Stroke 2000;31:2402-6.
32. Ward AB, Roberts G, Warner J, Gillard S. Cost-effectiveness of botulinum toxin type a in the treatment of post-stroke spasticity. J Rehabil Med 2005;37:252-7.