

Botulotoxin v léčbě spasticity

Botulinum Toxin in Spasticity Management

Souhrn

Spasticita se projevuje zvýšením svalového tonu v závislosti na rychlosti protažení. Podle stupně postižení je možno dělit spasticitu na generalizovanou, multifokální a fokální. Podle lokalizace léze je spasticita cerebrálního původu (nejčastěji vzniklá na podkladě cévní mozkové příhody) a spinálního původu (v rámci roztroušené sklerózy, míšních traumat, kompresivních degenerativních změn páteře). U všech spastických nemocných využíváme fyzikální terapii. U pacientů, u kterých přes dostatečně provedenou fyzikální léčbu představuje spasticita nadále výrazný problém, je nutno zvolit další léčebný postup. U nemocných s generalizovaným typem spasticity je na prvním místě využití myorelaxancií. U nemocných s fokální a multifokální spasticitou je lokální aplikace botulotoxinu prvním léčebným krokem. Podání botulotoxinu do povrchně uložených svalů je snadné, avšak do hluboko uložených svalů je nutná aplikace za EMG kontroly či využití stimulace svalu zavedenou dutou jehlou. K léčebnému použití jsou u nás nyní dva typy botulotoxinu a celkem tři preparáty.

Abstract

Spasticity is characterized by a velocity-dependent increase in muscle tone. Spasticity can be divided into three groups according to the level of affection: generalized, multifocal, and focal. Two different types of spasticity can be discerned according to localization of the lesion: 1) spasticity of cerebral origin (mostly developing after stroke); and 2) spasticity of spinal origin (typically in multiple sclerosis, spinal cord injury, degenerative disorder of the spinal canal). Physical therapy is used in all spastic patients. In patients with uncontrolled intractable spasticity, after common physical therapy it is important to discuss new possibilities of spasticity management. In patients with generalized spasticity, myorelaxation is used in the first place. In patients with focal or multifocal spasticity, botulinum toxin administration into spastic muscle is recommended. Botulinum toxin injection in superficially located large muscles is a relatively simple technique, however, infiltration to deeply located muscles is recommended through EMG guidance or stimulation of the muscle itself by hollow EMG electrode. Currently, two types of botulinum toxin and three commercial products for spasticity treatment are available.

E. Ehler¹, I. Štětkářová²

¹ Neurologická klinika, Pardubická krajská nemocnice, a.s.

² Neurologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha



doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologická klinika
Pardubická krajská
nemocnice, a.s.

Kyjejská 44

532 03 Pardubice

e-mail: eda.ehler@tiscali.cz

Přijato k recenzi: 19. 2. 2009

Přijato do tisku: 2. 4. 2009

Klíčová slova

spasticita – baklofen – botulotoxin

Key words

spasticity – baclofen – botulinum toxin

Úvod

Spasticita je častým následkem poškození mozku nebo míchy. Nejvíce se vyskytuje po cévních mozkových příhodách, po traumatech mozku či míchy, u roztroušené sklerózy, nádorů mozku a míchy, zánětech a dalších chorobách včetně dětské mozkové obrny. U těchto stavů je spasticita specifickým problémem, který nemocného invalidizuje a vede k dalším komplikacím, jež jsou mnohdy finančně nákladné [1]. Zhoršuje pacientovu hybnost, omezuje ho v běžných denních činnostech, limituje jeho soběstačnost, zhoršuje kvalitu života nemocného. Při výrazném prohloubení spasticity narůstá náročnost péče ošetřovatelského týmu a vzniká nutnost hospitalizace.

Spasticita je porucha motoriky charakterizovaná zvýšením svalového tonu v závislosti na rychlosti protažení. Jsou přítomny zvýšené šlachové reflexy na podkladě hyperexcitability napínacího reflexu související s dalšími projevy syndromu léze centrálního motoneuronu [2,3]. Zvýšená tonická svalová odpověď je výsledkem abnormálního zpracování proprioceptivní aferentace na míšní úrovni. Při přerušení descendentních inhibičních drah dochází k reorganizaci neuronálních míšních okruhů a k hyperexcitabilitě periferního motoneuronu, je přítomna porucha reciproční a presynaptické míšní inhibice. Důležitou roli hraje léze dorzálního retikulospinálního traktu [4].

Pokud není spasticita léčena, vede k hyperaktivitě svalů se zvýšeným svalovým napětím a následně dochází ke zkrácení svalu a k vazivovým změnám. Z praktického pohledu je klinická symptomatologie podstatně více závislá na lokalizaci a rozsahu léze, na období po vzniku léze než na vlastním patofyziologickém podkladu spasticity, tj. na abnormálně zvýšených spinálních reflexech [4]. Klinický obraz spasticity záleží nejen na lokalizaci, tíži a přítomnosti dalších příznaků léze centrálního motoneuronu, ale také na věku, rychlosti vzniku léze a na rozsahu léze (tab. 1) [5]. Do mimovolní aktivity, která je projevem léze centrálního motoneuronu, patří kromě spasticity zvýšené reflexy a klony. Existuje proto celá řada syndromů, jež spasticita provází [6].

Podle rozsahu postižení je spasticita klasifikována jako generalizovaná, multifokální a fokální. Fokální spasticita má stejný

Tab. 1. Příznaky syndromu centrálního motoneuronu.

Pozitivní	Negativní
zvýšený svalový tonus – spasticita	paréza
zvýšené myotatické reflexy	ztráta jemného řízení pohybů
klony (repetitivní napínací reflexy)	ztráta obratnosti
spazmy extenzorů	únavnost
spazmy flexorů	časná hypotonie
patologické reflexy (Babinski)	
dyssynergické vzorce ko-kontrakce	
asociované motorické reakce (vzdálené synkinézy, např. flexe v lokti při chůzi)	

patofyziologický podklad jako generalizovaná spasticita. Je charakterizována výrazným postižením v oblasti jednoho svalu či menší skupiny svalů a přilehlých kloubů. V těchto svalových skupinách a segmentech končetiny pacient pociťuje nejvíce potíží – hypertonie svalů, omezení rozsahu pohybů i ztrátu obratnosti [7]. Podle lokalizace léze v centrálním nervovém systému se spasticita dělí na dva základní typy – cerebrální a spinální typ. Oba je možno dále diferencovat na celou řadu podtypů (např. kapsulární či kmenový subtyp). Z klinického hlediska existují mezi cerebrální a spinální spasticitou podstatné rozdíly. U cerebrálního typu – např. spastická hemiplegie po cévní příhodě hemisferální lokalizace – jsou spastické zejména ty svaly, které působí proti gravitaci. Na horní končetině to jsou flexory a na dolní končetině extenzory. Cerebrální typ spasticity má více postižené jednotlivé svaly nebo skupiny svalů. U spinálního typu – např. spastické paraplegie v rámci roztroušené sklerózy – jsou také postiženy flexory dolních končetin. Výskyt spazmů, bolesti, tíže spasticity i stupeň motorického postižení jsou častější a výraznější u spasticity spinálního původu. I v terapii jsou podstatné rozdíly. Zatímco cerebrální spasticita s fokálními projevy svalového hypertonu v jednotlivých svalech nebo svalových skupinách podstatně lépe ustupuje po lokální aplikaci botulotoxinu [7], spinální spasticita lépe odpovídá na intratekální aplikaci baklofenu pomocí programovatelné pumpy [8,9].

Jednotlivé klinické projevy spasticity a možný cíl léčby

Pokud spasticita nemocnému nevádí a nijak ho neomezuje, nemá být léčena. Když však některé klinické projevy spastického

Tab. 2. Komplikace v souvislosti se spasticitou.

Komplikace v přímé souvislosti se spasticitou

- poruchy hybnosti
- problémy s hygienou (perianogitální, dlaň)
- malá soběstačnost v mnoha úrovních (hygienu atd.)
- špatný spánek (poloha, spazmy)
- změna konfigurace těla (deformity)
- vliv na sebevědomí
- změny emocí a motivace
- změny sexuálních funkcí a chování
- vliv na sociální chování (izolace)

Druhotné komplikace související se spasticitou

- potíže s mikcí a defekací
- osteoporóza
- svalové kontraktury
- respirační infekce
- flebotrombózy
- kardiovaskulární problémy
- dekubity

syndromu pacienta obtěžují a omezují, je nutno nemocného systematicky vyšetřit a zvážit jednotlivé léčebné možnosti. Může se jednat o fokální projev spasticity (např. spastické prsty, palec v dlani, pronační spasticita předloktí), klonus nohy (zabraňuje nemocnému došlápnout na nohu), zkrácení spastických svalů, přílišná ko-kontrakce (např. extenzorů ruky), pomalý pohyb, vymizení důležitých souhybů, bolestivá planta se spastickými prsty a další. Uvedené změny v rámci spastického syndromu působí problémy a omezují aktivitu nemocného a zvyšují zátěž pro ošetřující osoby (tab. 2) [10].

U spasticity cerebrálního původu (hemiparéza cévního původu) je největším problémem flekční spasticita prstů, následovaná flekční spasticitou v lokti a ruky, addukční spasticitou v rameni a pronační spasticitou předloktí. Na dolní končetině je největším problémem extenční spasticita s ekvinózní posturou nohy a méně často s inverzní deformitou hlezna. Se změněným došlapem pak souvisí i nejistota při chůzi, která se projeví vysokou incidencí pádů se vznikem komplikujících poranění (fraktury bérce, fraktury krčku stehenní kosti, poranění kolena) [1,7].

U myelopatie (v rámci roztroušené sklerózy, míšního traumatu, cervikální spondylogenní myelopatie apod.) je na horní končetině nejvýraznější potíží flekční spasticita prstů, předloktí a ruky. Další projevy spastického syndromu (např. addukční spasticita v rameni) se již málo funkčně projeví. Na dolních končetinách je funkčně nejzávažnější flekční spasticita v kyčli, ekvinózní deformita nohy, inverzní typ deformity nohy, flekční nebo extenční spasticita v kolenním kloubu, flekční spasticita prstů (kladívkovitá deformita prstů) [1,11,12].

Po náležité individuálně pojaté terapeutické rozvaze můžeme využít tyto typy léčby: rehabilitaci (včetně fyzikální léčby a nácviku denních aktivit), medikamentózní terapii (perorální, lokální, intratekální) a léčbu chirurgickou (od zákroků na míše až po transfer šlach na akru končetin) [8,9,13]. Před zahájením léčby je nutno zaměřit pozornost na všechny faktory, které mohou zhoršovat či provokovat spasticitu (tab. 3) [1].

Základním postupem je včasné zahájení fyzikální léčby (cvičení, protažení, posilování, dlahování, postupný nácvik hybnosti), správné cílení i dostatečně dlouhé trvání jednotlivých úkonů. Ve snaze protáhnout spastické svaly, zabránit vzniku kontraktur a dalších komplikací je nezbytné zredukovat nadměrnou senzoryckou aferentaci, a tím snížit hyperexcitabilitu alfa-motoneuronů. Hyperexcitabilita alfa-motoneuronů je důsledkem poruchy descendentních drah (pyramidové, retikulospinální) a je součástí syndromu centrálního motoneuronu. Redukce aferentních stimulů k těmto alfa-motoneuronům vede ke snížení jejich aktivity, k omezení eferentních impulzů („pálení motoneuronů“), a tak dochází ke snížení hypertonie spastických svalů. Delší dobu trvající pasivní protažení svalů vede ke snížení množství

Tab. 3. Faktory zhoršující či provokující spasticitu.

Faktory zhoršující spasticitu

- bolestivé podněty
- vyčerpání
- rychlé pohyby
- zácpa
- infekce či náplň močového měchýře
- strach
- celkově špatný stav
- špatné mentální či emoční podmínky
- příliš nízká či vysoká teplota
- zvýšené bolestivé a nepříjemné sensorické podněty (např. špatná poloha v posteli, ortézy, kožní léze, zarostlé nehty)
- nepoznané fraktury či kloubní změny

aferentních stimulů z těchto svalů. Protahování spastických svalů má denně trvat několik hodin (minimálně 1,5 hod), což není možné dosáhnout v rámci běžně prováděné aktivní rehabilitace. Dlahování spastických končetin je nutností. Vzhledem k široké problematice terapie spasticity je ve vybraných případech velmi vhodné konzultovat multi-profesionální tým pracovníků, který je zaměřen na léčbu spasticity [1,14].

Veškerá farmakoterapie snižuje spasticitu ovlivněním neuromediátorů, které hrají důležitou roli v rozvoji spastického syndromu: glutamát, noradrenalin, serotonin, GABA a glycin. Snahou léčby je snížit uvolňování excitačních neurotransmiterů a redukovat facilitační supraspinální vlivy a naopak je nutné potencionovat funkci inhibičních interneuronů.

Stanovení léčebného plánu

Prvním krokem racionálního přístupu k terapii spasticity je ošetření všech faktorů, které spasticitu provokují nebo zhoršují. V dalším sledu je nezbytné na základě funkční diagnostiky stanovit krátkodobý a dlouhodobý rehabilitační program.

Úkolem fyzioterapie je aktivně se podílet na obnovení hybnosti trupu a končetin včetně nácviku lokomoce, zabránění vzniku kontraktur, udržení kloubní pohyblivosti a fyziologické délky končetin. Vyrovnaná svalová aktivita zajišťuje optimální statické zatížení jednotlivých kloubů. Pro zajištění správné lokomoce je důležitá posturální aktivita fázických svalů. Fyzioterapeut používá techniky na fylogenetickém neuronálním podkladě, např. proprioceptivní neuromuskulární facilitaci

(PNF), senzomotorickou stimulaci, techniky reflexní lokomoce. Velmi důležitý je trénink jemné motoriky ruky. Nelze zapomenout na ergoterapii, která by měla probíhat od počátku současně s fyzioterapií. Ergoterapeut s fyzioterapeutem a pacientem nacvičují a provádějí jemnou motoriku ruky na bázi senzomotorické funkční terapie, hodnotí a provádí nácvik soběstačnosti (mobilita v rámci lůžka, přesuny, vertikalizace, soběstačnost v oblékání, intimní hygiena, schopnost orientace, komunikace a spolupráce).

U nemocných s generalizovanou spasticitou a s nedostatečným efektem samostatné fyzikální terapie je dalším krokem zahájení perorální myorelaxační terapie. Farmakoterapie je nejčastějším a nejjednodušším způsobem léčby spasticity. Nejvíce se používá baklofen, tizanidin a benzodiazepiny. Antiepileptika (klonazepam, gabapentin, pregabalín) se podávají méně často a mají rovněž menší účinnost na snížení svalového hypertonu.

U vybrané skupiny nemocných s těžkou spasticitou zejména dolních končetin je nutno zvážit možnost zavedení kontinuální intratekální aplikace baklofenu [8,9,15]. U nemocných s fokální a multifokální spasticitou a při nedostatečné účinnosti fyzikální léčby je lokální aplikace botulotoxinu do spastických svalů na prvním místě [7,16]. Při nedostatečném antispastickém efektu se v další fázi jednotlivé léčebné modalit kombinují (např. k botulotoxinu se přidá myorelaxans) [13]. Pouze malá část nemocných s různými typy spasticity je indikována k neurochirurgickému výkonu (DREZ, Dorsal Root Entry Zone) či ortopedické korekční operaci (transfer

Tab. 4. Současné terapeutické možnosti spasticity.

Terapie	Parametry	Problémy
Perorální myorelaxancia	<ul style="list-style-type: none"> • snadno dostupné • baklofen, tizanidin – levné 	<ul style="list-style-type: none"> • časté vedlejší účinky (až 40 % ukončí léčbu) • gabapentin – dražší, méně efektivní
Botulotoxin	<ul style="list-style-type: none"> • účinný na fokální spasticitu • jednoduchá aplikace • efekt až 4–6 měsíců • efekt je reverzibilní 	<ul style="list-style-type: none"> • nutné zaškolení lékaře • omezení rozpočtu • nežádoucí svalové oslabení
Intratekální baklofen (ITB)	<ul style="list-style-type: none"> • drahé zařízení (pumpa) • na dobu 6–7 let • efekt je průkazný ještě před zavedením pumpy • kontinuální podání 	<ul style="list-style-type: none"> • vyžaduje přijetí do nemocnice a chirurgický zákrok • pacientova spolupráce a edukace • problémy spojené s katétretem a pumpou
Chirurgické zákroky	<ul style="list-style-type: none"> • neurochirurg či ortoped • drahé, ale efektivní • omezené indikace 	<ul style="list-style-type: none"> • bolestivé, ireverzibilní, invazivní • různé výsledky a efektivita • možné komplikace

šlach, osteotomie) [1]. Je nutno mít na paměti, že farmakoterapie neléčí již vyvinuté kontraktury a u plegie nenavrátí aktivní hybnost (tab. 4) [13].

Léčba pomocí botulotoxinu

Lékař aplikuje botulotoxin do vybraných hyperaktivních svalů, které odpovídají klinickému obrazu. Botulotoxin A se naváže se na membránu presynaptické části nervosvalové ploténky, dojde k internalizaci toxinu a rozštěpení transportního proteinu (SNAP 25 a syntaxin). Zablokuje uvolnění synaptických vezikul s acetylcholinem do synaptické štěrbiny. Tímto mechanismem dojde k dlouhodobé blokadě neuromuskulárního přenosu. Oslabení svalů trvá 3–4 měsíce, ale může být prodlouženo řízeným rehabilitačním programem. Klinický efekt, který se projevuje oslabením a relaxací spastického svalu, bývá patrný již 2.–7. den po aplikaci. Uvolnění svalů vede k dalším biomechanickým změnám, které dovolí vydatnější protažení a prodloužení svalů. Oslabení infiltrovaného svalu umožňuje posílení antagonisty, a tím nastolení rovnováhy mezi těmito svaly.

Velmi dobrá znalost anatomie a funkce jednotlivých svalů je nezbytná pro správnou aplikaci botulotoxinu. Aplikace do ploténkových zón svalů je podle mnoha autorů účinná, avšak nebyla prokázána efektivita této metody v klinických studiích. Z praktického hlediska je důležitý počet míst aplikace. Pro menší sval stačí dva body (např. m. flexor carpi ulnaris), pro objemnější sval je aplikace účinnější do čtyř bodů (m. biceps brachii). Svou důležitost má

i ředění preparátu. Pro větší svaly se doporučuje ředění ve větším objemu roztoku (např. 500 jednotek Dysportu® do 5 ml, 100 jednotek Botoxu® do 5 ml) [7,16].

Aplikace botulotoxinu do povrchově uložených a dobře palpačně přístupných svalů je po nabytí dostatečných zkušeností možná i přímo bez EMG kontroly. Přímá infiltrace je jednoduchá, rychlá, nebolestivá a pro nemocného velmi dobře tolerovatelná. Pro menší svaly, svaly uložené v hloubce či svaly dělené na jednotlivé části je velmi výhodná aplikace pomocí duté EMG jehly. Dutá aplikační jehlová elektroda je pokryta teflonem (izolační vrstva) a pouze špička jehly představuje registrační plošku. Tímto způsobem je snímána EMG aktivita z hloubi svalů a z místa aplikace. Botulotoxin se aplikuje vždy do místa s největší pohybovou aktivitou (svaly předloktí nebo dolní končetiny). Pokud jsou svaly uloženy hluboko nebo mají dělenou funkci, pak je vhodné využít stimulace pomocí zavedené jehlové elektrody. Tím je možno jednat přesně identifikovat malý sval (např. flexor pollicis longus) nebo jednotlivé porce svalu, do kterých chceme infiltrovat botulotoxin (např. m. flexor digitorum profundus – porce pro 2. + 3. prst). Pomocí zavedené teflonové elektrody je možno stimulovat v motorických bodech, aktivovat jednotlivé fascikly, a tím zlepšit navázání botulotoxinu na neuromuskulární ploténky, a zvýšit tak účinnost botulotoxinu. Efekt stimulace byl prokázán v experimentu, ale dosud nebyl jednoznačně potvrzen v humánních studiích [7].

V individuálních případech se využívá CT zobrazení k určení lokalizace aplikační jehly zavedené do svalu. Tato metoda je pro určení správného svalu drahá a má své bezpečnostní problémy. Její výhodou je přesnost. Lepší je použití ultrazvuku k lokalizaci spastického svalu a k přesnému uložení aplikační jehly. Na některých EMG pracovištích, kde je k dispozici ultrazvukový přístroj a elektromyografista má patřičné vzdělání v ultrasonografii, pak není problémem dobře odečíst polohu jehly v cílovém svalu.

Po aplikaci botulotoxinu do svalů musí bezprostředně následovat fyzioterapie, a to včetně natahování a protahování svalů. Někdy se stává, že i jediné sezení s aplikací botulotoxinu do několika svalů je dostačující a nemocný se již k opakování této léčby nevrací. Po aplikaci je nutno procvičovat a polohovat končetinu, a to nejméně po dobu čtyř týdnů. Většina nemocných se nevyhne dlahování, zejména v noci. V průběhu dne se má využít i pracovní terapie [7].

V naší republice jsou v současné době dostupné tři preparáty. Dva z nich mají účinnou látku botulotoxinu typu A (Botox®, Dysport®) a jeden preparát, který obsahuje botulotoxinu typu B (Myobloc/Neurobloc®). V blízké budoucnosti bude k dispozici Xeomin®, jehož účinná látka je botulotoxinu typu A. Tyto preparáty se liší v mnoha směrech, například v obsahu bílkovin, ve tvorbě komplexů botulotoxinu A + bílkovina, ve velikosti a homogenitě komplexu, v jejich stabilitě, v rychlosti degradace botulotoxinu. Čím větší je komplex, čím vyšší

je homogenita a stabilita, tím méně uniká botulotoxin do okolních tkání po intramuskulární aplikaci. Trvalým problémem pro aplikátora je přepočítání jednotek mezi jednotlivými preparáty. Identické dávky mají Botox® a Xeomin®, zatímco poměr k Dysportu® se liší podle autorů a diagnóz, při kterých byl přepočítáván poměr (spasticita, dystonie) [17,18].

Organizace léčby spasticity – použití botulotoxinu

Péče o nemocné se spasticitou má být organizována systémově tak, aby každý nemocný se spasticitou byl podrobně vyšetřen specialistou a cíleně léčen. Pro dosažení tohoto cíle je důležité založení multidisciplinárního týmu, ve kterém je důležitou osobou neurolog se znalostmi o poruchách motoriky, se zkušenostmi v použití perorální léčby antispastickými léky, případně vyškolený v léčbě botulotoxinem, a který má možnost EMG vyšetření a aplikaci botulotoxinu pod EMG kontrolou. Dalšími členy týmu jsou rehabilitační lékař (také s možností aplikace botulotoxinu a EMG diagnostiky), fyzioterapeut, v komplikovaných individuálních případech ortoped a neurochirurg. Po mnohaletých diskuzích a na podkladě celé řady mezinárodních, multicentrických placebo kontrolovaných klinických studií byla lokální léčba botulotoxinem akceptována jako součást kom-

plexní systematické péče o nemocné se spasticitou [19–22]. Botulotoxin v léčbě fokální spasticity po cévní mozkové příhodě je v současné době součástí léčebných standardů [7]. V zahraniční literatuře se uvádí termín STAR (Specific, Time-frame, Achievable, Realistic), tj. léčba botulotoxinem je specifická, má daný časový rámec, je běžně dostupná a její cíle jsou realistické.

Literatura

1. Barnes MP, Johnson GR. Upper Motor Neurone Syndrome and Spasticity. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press 2001.
2. Kaňovský P, Bareš M, Dufek J. Spasticita. Mechanismy, diagnostika a léčba. Praha: Maxdorf 2004.
3. Young RR. Spasticity: a review. *Neurology* 1994; 44 (11 Suppl 9): S12–S20.
4. Sheean G. The pathophysiology of spasticity. *Eur J Neurol* 2002; 9 (Suppl 1): 3–9.
5. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve* 2005; 31(5): 535–551.
6. Thompson AJ, Jarrett I, Lockley I, Marsden J, Stevenson VI. Clinical management of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(4): 459–463.
7. Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxins. *J Neural Transm* 2008; 115(4): 607–616.
8. Plassat R, Perrouin Verbe B, Menei P, Menegalli D, Mathé JF, Richard I. Treatment of spasticity with intrathecal Baclofen administration: long-term follow-up, review of 40 patients. *Spinal Cord* 2004; 42(12): 686–693.
9. Zahavi A, Geertzen JH, Middel B, Staal M, Rietman JS. Long term effect (more than five years) of intrathecal baclofen on impairment, disability, and quality of life in patients with severe spasticity of spinal origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(11): 1553–1557.
10. Biering-Sørensen F, Nielsen JB, Klinge K. Spasticity-assessment: a review. *Spinal Cord* 2006; 44(12): 708–722.
11. Kamen L, Henney HR 3rd, Runyan JD. A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(2): 425–439.
12. Moore AP, Ade-Hall RA, Smith CT, Rosenbloom L, Walsh HP, Mohamed K et al. Two-year placebo-controlled trial of botulinum toxin A for leg spasticity in cerebral palsy. *Neurology* 2008; 71(2): 122–128.
13. Abbruzzese G. The medical management of spasticity. *Eur J Neurol* 2002; 9 (Suppl 1): 30–34.
14. Reichel G. Therapy guide spasticity – dystonia. 1st ed. Bremen: Uni-Med-Science 2005.
15. Štětkařová I, Šroubek J, Vrba I, Peregrin J, Havrdová E. Jednorázové intratekální podání baklofenu a následné zavedení pumpového systému v léčbě těžké spasticity u osob s roztroušenou sklerózou. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(2): 190–195.
16. Aoki KR. Future aspects of botulinum neurotoxins. *J Neural Transm* 2008; 115(4): 567–573.
17. Comella CL, Pullman SL. Botulinum toxins in neurological disease. *Muscle Nerve* 2004; 29(5): 628–644.
18. Dressler D, Benecke R. Xeomin: perspectives of a novel therapeutic botulinum toxin preparations. *Akt Neurol* 2006; 33(4): 138–141.
19. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh VD, Marciniak C, Do M et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Eng J Med* 2002; 347(6): 395–400.
20. Slawek J, Bogucki A, Reclawowicz D. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke: an open-label study with individualised, flexible injection regimens. *Neurol Sci* 2005; 26(1): 32–39.
21. Bareš M, Kaňovský P. Praktické použití botulotoxinu A v léčbě spasticity dospělé populace. *Cesk Slov Neurol N* 2002; 65/98(6): 421–425.
22. Minks E, Bareš M, Husárová I, Ferencová K. Dlouhodobá léčba spasticity dolních a horních končetin botulotoxinem A u dětí s dětskou mozkovou obrnou: retrospektivní studie. *Neurol pro praxi* 2008; 9 (Suppl C): 3–22.

www.csnn.eu