

Terapia spastyczności toksyną botulinową w mózgowym porażeniu dziecięcym

Botulinum toxin in the treatment of spasticity in children with cerebral palsy

Anna Mirska, Wojciech Kułak

Klinika Rehabilitacji Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

STRESZCZENIE

Toksyna botulinowa typu A (BTX-A) jest jedną z wielu metod farmakologicznego leczenia spastyczności. Jej działanie polega na zmniejszeniu napięcia mięśniowego poprzez unieczynnienie płytki nerwowo-mięśniowej. W mózgowym porażeniu dziecięcym (mpdz) stosowana jest od 1990 r., głównie w terapii spastyczności mięśni kończyn dolnych. W pracy została omówiona budowa BTX-A oraz jej działanie na poziomie komórkowym. Ponadto dokonano przeglądu dostępnej literatury na temat skuteczności leczenia BTX-A spastyczności mięśni kończyn dolnych i górnych u dzieci z mpdz. Cytowane w pracy badania wykazują, że terapia BTX-A jest efektywna i bezpieczna.

Słowa kluczowe: toksyna botulinowa, spastyczność, mózgowie porażenie dziecięce

ABSTRACT

Botulinum toxin (BTX) is one of the many pharmacological methods of spasticity treatment. It reduces muscle tones by inactivation of neuromuscular junction. In children with cerebral palsy (CP) it has been used since 1990, mostly in the spasticity treatment of lower limbs. BTX-A structure and its biochemical mechanisms are discussed in this paper. The review of recent studies on effectiveness of BTX-A treatment of lower and upper limbs in children with CP is presented. Current data shows BTX-A treatment is safe and effective.

Keywords: botulinum toxin, spasticity, cerebral palsy

Toksyna botulinowa (BTX, *botulinum toxin*) już na początku XIX wieku zaczęła wzbudzać zainteresowanie niemieckiego lekarza i poety Justyna Kernerera. Opisywał on zatrucia pokarmowe wywołane spleśniałymi wyrobami mięsnymi i twierdził, że jest to wynik działania produktu gnicia. Nazwał go wtedy jadem kielbasianym. Dziś wiemy, za sprawą Emila Pierre'a van Ermengena, belgijskiego lekarza, że toksyna botulinowa produkowana jest przez Gram-dodatnie beztlenowe bakterie – laseczki jadu kielbasianego *Clostridium botulinum* (1897). Istnieje siedem typów toksyny botulinowej: A, B, C, D, E, F, G, z czego typ A jest najsilniejszą toksyną pochodzenia bakteryjnego dotąd poznaną. Każdy z nich wytwarzany jest przez inny szczep bakterii, składa się z serologicznie odmiennych białek i różni się mechanizmem działania [1].

Toksyna botulinowa typu A (BTX-A), podawana domięśniowo, najczęściej wykorzystywana jest w terapii dystonii [2,3] oraz spastyczności [4] towarzyszącej mózgowemu porażeniu dziecięcemu (mpdz), udarom mózgu, urazom rdzenia oraz stwardnieniu rozsianemu. Ponadto BTX-A wykorzystywana jest w terapii szczeliny odbytu [5], anizmu [6], achalazji przełyku [7], połowiczego kurczu twarzy [8], zęza [9], bólów przewlekłych [10] oraz wielu innych dolegliwości. Znalazła również zastosowanie w

medycynie estetycznej przy usuwania zmarszczek mimicznych np.: zewnętrznego kącika oczu (tzw. kurze stopki), czoła, okolicy kącika ust [11].

W pracy zostaną przedstawione teoretyczne i praktyczne podstawy leczenia BTX spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym. Przeglądu literatury dokonano przede wszystkim na podstawie dostępnych prac, publikowanych w periodykach zagranicznych oraz krajowych.

BIOCHEMICZNE WŁAŚCIWOŚCI TOKSYNY BOTULINOWEJ

BTX-A jest polipeptydem zawierającym 1296 aminokwasów, z czego 448 tworzy łańcuch lekki (masa cząsteczkowa ~ 50 kDa), a 848 łańcuch ciężki (~100 kDa), połączonych mostkiem dwusiarczkowym [1]. Dokładny mechanizm wiązania się cząsteczki toksyny botulinowej typu A z błoną presynaptyczną zakończeń neuronów został poznany w 2006 r. Białkiem pełniącym funkcję receptora dla BTX-A jest SV2C (*synaptic vesicle glycoprotein 2C*) – białko związane z błoną pęcherzyka presynaptycznego. Cząsteczka BTX-A wiąże się z domeną SV2C znajdującą się w świetle pęcherzyka presynaptycznego. Kontakt BTX-A z SV2C jest możliwy w momencie połączenia się pęcherzyka z błoną zakończenia nerwowego i uwolnienia acetylocholino do szczeliny synaptycznej. Proces wiązania BTX-A jest tym intensywniejszy, im więcej jest cząsteczek SV2C dostępnych na błonie zakończenia nerwowego [1].

niejszy, im synapsa nerwowo-mięśniowa jest aktywniejsza i im większa liczba pęcherzyków uwalniana jest przez neuroprzekaznik [12]. Gdy BTX-A połączy się z białkiem receptorowym, podlega endocytozie. Interakcja hydrofobowych domen łańcucha ciężkiego z endosomalną błoną zapewnia przejście do cytozolu łańcucha lekkiego. Łańcuch lekki wykazuje właściwości enzymu. Jego substratem jest cytoplazmatyczne białko SNAP-25 (*SyNaptosomal-Associated Protein of 25 kDa*) należące do kompleksu SNARE (*Soluble N-ethyl-maleimidesensitive factor Attachment protein-Receptor*) [13]. Białka kompleksu SNARE są niezbędne w procesie łączenia się pęcherzyków synaptycznych z błoną presynaptyczną. Częsteczką BTX-A hydrolizującą SNAP-25 powoduje odcięcie dziewięciu ostatnich aminokwasów i w rezultacie zahamowanie uwalniania acetylocholiny. Zjawisko zahamowania uwalniania acetylocholiny w obrębie synapsy nerwowo-mięśniowej poprzez zastosowanie BTX-A nazywane jest chemiczną denerwacją. W efekcie dochodzi do braku pobudzeń mięśnia, zmniejsza się jego napięcia oraz nasilenie informacji zwrotnej płynącej z wrzescion mięśniowych bądź receptorów ścięgnistych do rdzenia. Dodatkowo pojawiają się objawy autonomiczne: suchość śluzówek jamy ustnej i gardła, porażenie akomodacji, porażenie perystaltyki jelit, zatrzymanie moczu, ortostatyczne spadki ciśnienia krwi [12]. Pierwszych efektów po podaniu BTX-A można się spodziewać po ok. 72 godzinach od wstrzyknięcia. Maksymalny efekt występuje po upływie ok. 14 dni i średnio utrzymuje się przez 12 tygodni. Niekiedy zdarza się zwłaszcza u dzieci w wieku 2–4 lat (u 5–10%), że czas działania BTX-A po jednorazowym wstrzyknięciu przedłuża się nawet do 18 miesięcy. Niestalość działania BTX-A tłumaczy się reinerwacją czyli powstawaniem nowych wypustek aksonalnych, które są odpowiedzialne za powrót funkcji odnerwionej komórki do czasu, kiedy nie zostanie odtworzona synapsa pierwotna [14].

TERAPIA TOKSYNĄ BOTULINOWĄ SPASTYCZNEJ POSTACI MÓZGOWEGO PORĄŻENIA DZIECIĘCEGO

Biochemiczne właściwości BTX-A tłumaczą sensowność zastosowania tej substancji w leczeniu spastyczności dzieci z mpdz. Obecnie terapia BTX-A jest jednym z najskuteczniejszych sposobów walki ze spastycznością u dzieci. Należy jednak pamiętać, że nie każdy pacjent kwalifikuje się do tej terapii. Przed podjęciem leczenia BTX-A każde dziecko powinno zostać ocenione klinicznie w celu określenia możliwości terapii. Ogromną rolę w terapii BTX-A odgrywa liczba grup mięśni zajętych przez spastyczność. Najlepsze rezultaty osiąga się, gdy zajęta jest jedna lub dwie grupy mięśni, a w przypadkach, gdzie spastyczność jest bardziej uogólniona, wybiera się te mięśnie, które kluczowo mogą wpływać na poprawę funkcji np. chodu [14]. Istotna jest także proporcja między stopniem niedowładu a spastycznością. Im mniejszy niedowład, tym zmniejszenie spastyczności daje większe rezultaty w poprawie funkcji. Ponadto ważne jest określenie stopnia utrwalenia przykurczów, zróżnicowanie ich na przykurcze dynamiczne – odwracalne i strukturalne – nieodwracalne.

Stosowanie BTX-A początkowo ograniczało się do terapii spastyczności mięśnia brzuchatego łydki. Obecnie

rozszerzono obszar zastosowania BTX-A ma leczenie spastyczności pozostałych mięśni kończyn dolnych oraz kończyn górnych.

Planując terapię spastyczności mięśni kończyn dolnych, należy zwrócić uwagę na wpływ dysfunkcji określonych mięśni na wykonywanie przez pacjenta czynności z zakresu tzw. motoryki dużej (siedzenie, czworakowanie, stanie, chodzenie) oraz na jakość chodu. W tym celu stosuje się szereg badań i testów oceniających między innymi spastyczność: Zmodyfikowaną Skalę Ashwortha (MAS, *Modified Ashworth Scale*), zmodyfikowanym testem Tardieu, Skalę Napięcia Mięśni Przywodzicieli (*Adductor Tone Rating Scale*) oraz biernej i czynnej ruchomości (ROM, *range of motion*). Ponadto stosuje się testy: Ducana-Elyego, Thomasa, Silverskiolda oraz inne na grupy mięśniowe w obrębie uda, które pozwalają oceniać i różnicować napięcia pomiędzy grupami mięśniowymi, test czynności motoryki dużej 88 lub 66 (GMFM, *Gross Motor Function Measure*), 5-poziomą skalę oceniającą możliwości ruchowe dziecka w zależności od wieku (GMFCS, *Gross Motor Function Classification System*), wideoanalizę chodu (VGA, *Video Gait Analysis*) umożliwiającą kinematyczną ocenę chodu, elektromiografię (EMG) [15–18]. BTX-A najczęściej podaje się w: mięsień brzuchaty łydki, płaszczkowaty, mięśnie przywodziciele uda, mięsień biodrowo-łędźwiowy, prosty uda oraz tzw. mięśnie grupy kulszowo-goleniowej: mięsień dwugłowy uda, półbłoniasty, półścięgnisty. Zaleca się skoncentrowanie terapii na jednej lub dwóch grupach mięśni. U dzieci z postacią hemiplegiczną kluczowymi miejscami iniekcji są mięśnie brzuchaty łydki, płaszczkowaty, a mięśnie grupy kulszowo-goleniowej stanowią cel drugorzędowy. W postaci diplegicznej kolejność jest odwrotna. W quadriplegii najistotniejsza jest terapia mięśni przywodzicieli uda, natomiast mięśnie brzuchaty łydki i płaszczkowaty oraz mięśnie grupy kulszowo-goleniowej stanowią cel podrzędny [19]. W leczeniu BTX-A spastyczności mięśni kończyn dolnych najlepsze efekty w terapii uzyskuje się u pacjentów w wieku 1–5 r.ż. [19]. Takie wyniki uzyskał między innymi Kalinowski [20]. Badaniu poddał skuteczność terapii BTX-A przykurczu dynamicznego mięśnia trójgłowego łydki u dzieci z mpdz poniżej i powyżej 5 r.ż. W swoich rozważaniach zwrócił uwagę na to, iż wynik terapii może być zależny od pojawiania się u dzieci starszych biomechanicznej hipertonii, o której już wcześniej pisał Sheehan, a podawanie leków zmniejszających spastyczność jest nieskuteczne w leczeniu tego rodzaju hipertonii.

Dzięki terapii BTX-A następuje zmniejszenie napięcia mięśniowego [21], zwiększenie ruchomości w stawach [22] oraz rozwijanie nowych czynności bądź poprawa już osiągniętych. Kalinowski i Bonikowski w swoich badaniach wykazali, że podawanie BTX-A dzieciom z dynamicznym końskostopiem znacznie przywraca zbliżony do prawidłowego wzorec chodu – obciążenie „pięta-palce” bądź na „całej stopie” [23]. Efekt utrzymywał się u ponad połowy poddanych terapii przez około 12–13 tygodni. U niektórych pacjentów trwał dłużej – nawet 16, 20, 24 tygodnie. Dodatkowo autorzy zwrócili uwagę na inny korzystny element terapii, mianowicie przywrócenie funkcji zginaczy

grzbietowych stopy, która przed leczeniem BTX-A wydawała się zniesiona lub zahamowana. Podobne rezultaty w poprawie prawidłowego wzorca chodu otrzymali Maciąg-Tymiecka i Sławek [24]. Ponadto obserwowano poprawę prędkości chodu [21,24]. Z dostępnej literatury wynika także, że terapię chodu BTX-A najlepiej zacząć w 1–2 r.ż. i kontynuować do 8–10 r.ż. [19]. Jest wiele publikacji donoszących o znaczącym wpływie terapii BTX-A na poprawę funkcjonalną wzorców ruchowych, mierzonych testami GMFM-88 lub GMFM-66. W badaniach Lindera pacjenci po podaniu BTX-A z większą łatwością wykonywali czynności w pozycjach siedzącej, stojącej oraz podczas chodu. Trzeba też zaznaczyć, że najlepiej zareagowały na BTX-A dzieci z III poziomu GMFSC – o umiarkowanym upośledzeniu [25]. Podobnie w pracach Sławka i Klimont [26] oraz Urban i wsp. [27] najlepsze rezultaty uzyskiwano w zakresie stania i chodzenia. Ubhi i wsp. [28] wykazali poprawę nie tylko w GMFM, ale także w wideoanalizie chodu, nie stwierdzili natomiast istotnej poprawy w biernym zakresie zgięcia grzbietowego stopy. Istnieją badania, w których nie wykazano poprawy funkcji kończyn dolnych w większości testów funkcjonalnych [29].

Dysfunkcje kończyn górnych w mpdz są wynikiem osłabienia siły mięśniowej, zaburzenia czucia, ruchów dystonicznych, przykurczów i oczywiście spastyczności. Pacjenci mają trudności w chwytaniu, puszczeniu, celowaniu, manipulowaniu przedmiotami oraz w czynnościach dnia codziennego. Aby dokładnie określić dysfunkcje, stosuje się szereg testów: ROM, MAS, obserwację ruchów czynnych oraz wzorców ułożenia kończyny w trakcie chodu i stania, EMG, testy czucia oraz testy funkcjonalne: sprawdzające aktywności z wykorzystaniem jednej ręki bądź obu: *Pediatriczny Skalę Oceny Niepełnosprawności (PEDI, Pediatric Evaluation of Disability Inventory)*; kanadyjski pomiar wykonywania czynności (*COMP, Canadian Occupational Performance Measure*); system klasyfikacji zdolności manualnych (*MACS, Manual Ability Classification System*); test jakości wykonywania czynności manualnych (*QUEST, Quality of Upper Extremity Skills Test*); test oceny czynności wykonywanych oburącz (*BFMF, Bimanual Fine Motor Function*); ocenę kończyny jako wspomagającej czynności (*AHA, Assisting Hand Assessment*) [15]. Terapii z wykorzystaniem BTX-A poddawane są kończyny przyjmujące patologiczny wzorec ustawienia: w stawie barkowo-ramiennym rotacja wewnętrzna i przywiedzenie, w stawie łokciowym zgięcie, nawrócenie przedramienia, w stawie nadgarstkowym zgięcie, tzw. „kciuk w dłoni” [13]. Najczęściej iniekcje wykonuje się w mięśnie: dwugłowy ramienia, ramiennie-promieniowy, mięśnie odpowiadające za zgięcie w stawie promieniowo-nadgarstkowym i w stawach śródreżnopalczkowych i międzypalczkowych. Z badań Corry i wsp. nad skutecznością BTX-A w terapii spastyczności mięśni kończyn górnych wynika, że BTX-A wpływa na zwiększenie zakresu ruchomości i zmniejszenie napięcia mięśniowego [30]. W doniesieniach Lowe i wsp. [31] oraz Wallen i wsp. [32] oprócz zmniejszenia napięcia mięśniowego uzyskano także poprawę funkcji kończyny górnej. W badaniach Lowe’a i wsp. pozytywne efekty zastosowania BTX-A monitorowane testem QUEST były

istotne statystycznie w 1 i 3 miesiącu terapii, natomiast w 6 miesiącu nie wykazano istotnej statystycznie poprawy [31]. Mimo udowodnionej skuteczności leczenia za pomocą BTX-A spastyczności kończyn górnych obecnie w Polsce Narodowy Fundusz Zdrowia refunduje jedynie koszty terapii spastyczności mięśni kończyn dolnych.

Często efektywność terapii BTX-A poddawana jest ocenie rodziców. Jest to ważny aspekt terapii, jednak dla samych badań mało wiarygodny sposób oceny leczenia. W badaniach Papavasiliou ocena rodziców odzwierciedla efekty terapii potwierdzone testami klinicznymi [33], natomiast w badaniach Sławka i Klimont [26] oraz Love’a i wsp. [34] wykazano brak korelacji między oceną rodziców a wynikami testu GMFM.

W leczeniu spastyczności oprócz iniekcji BTX-A zaleca się także stosowanie innych zabiegów wpływających na poprawę stanu pacjenta. Po każdej sesji wstrzyknięć zalecany jest pełny cykl rehabilitacji oraz dobranie odpowiednich ortez i gipsów redersujących. Z badań Bottos i wsp., w których w jednej grupie dzieci stosowano tylko BTX-A, a w drugiej BTX-A i łuski gipsowe, wynika, iż terapia łączona daje wyraźniejsze i dłużej trwające efekty niż sam BTX-A [35]. Ponadto poprawa w grupie, gdzie stosowano BTX-A i łuski gipsowe, była istotna statystycznie po 4 i 12 miesiącach, natomiast w grupie, gdzie stosowano samą BTX-A, tylko po miesiącu. Dodatkowo stwierdzono, że prędkość chodu uległa istotnej poprawie jedynie w grupie z łuskami. Do terapii zwiększających efektywność leczenia spastyczności BTX-A można także zaliczyć elektrostymulację mięśni [36].

Obecnie na rynku dostępne są trzy preparaty BTX-A: Dysport®, Botox®, Xeomin®, przy czym najczęściej stosowane są dwa pierwsze. Skuteczność preparatów oceniana jest różnie. Lepsze rezultaty i dłuższy czas działania, ale i częstsze występowanie objawów niepożądanych zaobserwowano po podaniu Dysportu®. Tłumaczy się to większą dyfuzją tego leku z miejsca iniekcji [12]. W terapii stosuje się również różne dawki. Niektórzy badacze w leczeniu stosują dawki 12–20 j./kg/mc (masy ciała) Botoxu® [33], 30 j./kg/mc Dysportu® [25,26], inni zaś mniejsze niż 6 j./kg/mc Botoxu® [21], przy czym obie grupy odnoszą znaczące statystycznie poprawy. Ogólnie przyjęto, że maksymalna dawka Botoxu® w jednej sesji terapeutycznej może wynosić 400–600 j., przy czym powinno się podawać 6–25 j. na kg/mc, a na jeden punkt 50 j. Maksymalna dawka Dysportu® to 900 j., na kg/mc 15–25 j., a na jeden punkt 200j. [37].

Występowanie i obraz objawów niepożądanych towarzyszących leczeniu BTX-A zależy od jednostki chorobowej bądź leczonego zespołu, a także od miejsca podania BTX-A. Z analizy częstości występowania objawów ubocznych po podaniu BTX-A, przeprowadzonej przez Sławka i wsp. wynika, że leczenie takie jest metodą bezpieczną [38]. W swoich badaniach wykazali oni, że podstawowym problemem pojawiającym się w prawie każdym leczeniu, w tym również spastyczności w mpdz, było nadmierne osłabienie siły mięśni oraz zespół grypopodobny. Pomimo tego ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych jest niewielkie i w porównaniu z korzyściami płynącymi z leczenia są

one przejściowe i całkowicie odwracalne. Nie odnotowano także, aby wielokrotne wstrzyknięcia BTX-A powodowały zanik mięśni. Istnieje jednak inny niekorzystny proces wynikający ze zbyt częstych iniekcji, zależny również od dawki BTX-A, mianowicie wytworzenie przeciwciał w przeciwbiałkowej cząsteczce toksyny [1]. W razie oporności na BTX-A stosuje się środki toksyny botulinowej typu B. Wykonując częste iniekcje, należy również pamiętać o efekcie „nakładania” się dawek, dlatego też zaleca się podawanie leku nie częściej niż co trzy miesiące [12].

PODSUMOWANIE

Terapia BTX-A jest jednym z efektywniejszych i bezpieczniejszych sposobów leczenia spastyczności. Aby uzyskać znaczne efekty, leczenie powinno mieć charakter kompleksowy i przebiegać z udziałem specjalistów z zakresu rehabilitacji neurologii, ortopedii, pediatrii. Korzyści płynące z terapii BTX-A można podzielić na krótkoterminowe i długoterminowe. Do krótkoterminowych zalicza się: poprawę funkcji (chód, chwyt ręki), ułatwienie opieki nad chorym, zmniejszenie dyskomfortu, bolesnego napięcia, zaś do długoterminowych: zapobieganie rozwojowi trwałych przykurczów, ułatwienie wzrostu mięśnia oraz umożliwienie rozwoju prawidłowych wzorców ruchowych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Domżał T.M.: Toksyna botulinowa w praktyce lekarskiej. Wyd. Czelej, Lublin 2002
- [2] Jankovic J.: Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 2006; 5: 864–872.
- [3] Benecke R., Dressler D.: Botulinum toxin treatment of axial and cervical dystonia. *Disabil Rehabil* 2007; 29: 1769–1777.
- [4] Koman L.A., Smith B.P., Shilt J.S.: Cerebral Palsy. *Lancet* 2004; 363: 1619–1631.
- [5] Radwan M. M., Ramdan K., Abu-Azabet I. et al.: Botulinum toxin treatment for anal fissure. *Afr Health Sci.* 2007; 7: 14–17.
- [6] Ron Y., Avni Y., Lukovetski A. et al.: Botulinum toxin type-a in therapy of patients with anismus. *Dis Colon & Rectum* 2001; 44: 1821–1826.
- [7] Storr M., Born P., Frimbergel E. et al.: Treatment of achalasia: the short-term response to botulinum toxin injection seems to be independent of any kind of pretreatment. *BMC Gastroenterol* 2002; 2: 19.
- [8] Shigehito K., Takayuki O., Yosei K. et al.: Relationships between the mechanism of hemifacial spasm and the excitability of the facial nucleus after injection of the orbicularis oculi muscle with botulinum toxin-A. *Facial Nerve Res* 2001; 21: 76–78.
- [9] Rayner S.A., Hollick E.J., Lee J.P. et al.: Botulinum toxin in childhood strabismus. *Strabismus* 1999, 7: 103–111.
- [10] Lang A.: Botulinum toxin type A therapy in chronic pain disorders. *Arch Phys Med Rehabil* 2003, 84: 69–73.
- [11] Said S.Z., Meshkinpour A., Carruthers A. et al.: Botulinum Toxin A Its Expanding Role in Dermatology and Esthetics. *Am J Clin Dermatol* 2003, 4: 609–616.
- [12] Bogucki A.: Toksyna botulinowa – budowa, preparaty, mechanizm działania, zastosowania kliniczne. [w:] Spastyczność. Sławek J. [red.], Via Medica, Gdańsk 2007, 112–117.
- [13] Koman L. A.: Patterson Smith B., Balkrishnan R.: Spasticity Associated with Cerebral Palsy in Children. *Pediatr Drugs* 2003; 1: 11–23.
- [14] Sławek J.: Toksyna botulinowa typu A w leczeniu spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym –podstawy teoretyczne i praktyczne skutecznej terapii. *Ortop Traumatol Rehabil* 2001; 4: 541–546.
- [15] Kwolek A., Drużbicki M.: Metody klinicznej oceny spastyczności. [w:] Spastyczność. Sławek J. [red.] Via Medica, Gdańsk 2007, 21–30.
- [16] Lebidowska M. K.: Ilościowe metody oceny spastyczności. *Ortop Traumatol Rehabil* 2001; 4: 478–483.
- [17] Pietrzak S., Józwiak M.: Subiektywne i obiektywne skale oceny rozwoju dziecka. *Ortop Traumatol Rehabil* 2001; 4: 487–489.
- [18] Russell D. J., Rosenbaum P. L., Avery L.M. et al.: Gross Motor Function Measure (GMFM 66 & GMFM88) User's Manual, Mac Keith Press, London 2002.
- [19] Graham H. K., Aoki K.R., Autti-Rämö I. et al.: Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait and Posture* 2000; 11: 67–79.
- [20] Kalinowski Z.: Skuteczność toksyny botulinowej typu A w terapii dynamicznego przykurczu mięśnia trójgłowego łydki u małych i starszych dzieci z porażeniem mózgowym. *Neurol Dziec* 2003; 23: 29–39.
- [21] Sarioglu B., Serdaroglu G., Tutumcuoglu S. et al.: The Use of Botulinum Toxin Type A Treatment In Children With Spasticity. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 299–301.
- [22] Kalinowski Z., Bonikowski M., Żardecka-Krzeczyńska T.: Toksyna botulinowa A w leczeniu stanów spastycznych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym. Ocena wstępna. *Neurol Dziec* 1998; 14: 35–48.
- [23] Kalinowski Z., Bonikowski M.: Toksyna botulinowa typu A w terapii dynamicznego końskostopia u dzieci z porażeniem mózgowym. *Ortop Traumatol Rehabil* 2002; 2: 209–217.
- [24] Maciąg-Tymecka I., Sławek J.: Wpływ leczenia spastyczności toksyną botulinową u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym na kształtowanie się funkcji lokomocyjnych. *Postępy Rehabil* 2000; 14: 33–39.
- [25] Linder M., Schindler G., Michaelis U. et al.: Medium-term functional benefits in children with cerebral palsy treated with botulinum toxin type A: 1-year follow-up using gross motor function measure. *Eur J Neurol* 2001; 8 (Suppl. 5): 120–126.
- [26] Sławek J., Klimont L.: Functional improvement in cerebral palsy patients treated with botulinum toxin A injections – preliminary results. *Eur J Neurol* 2003; 10: 313–317.
- [27] Urban F., Ostiak W., Miętkiewski T. et al.: Porównanie oceny funkcjonalnej GMFM chorych z mózgowym porażeniem dziecięcym leczonych wielopoziomowymi podaniami toksyny botulinowej oraz leczonych operacyjnie. *Nowiny Lek* 2001, 70 (Supl. II): 189–199.
- [28] Ubhi T., Bhakta B.B., Ives H.L. et al. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking In cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2000; 83: 481–487.
- [29] Reddihough D., King J.A., Coleman G.J. et al.: Functional outcome of botulinum toxin A injections to the lower limbs in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 820–827.
- [30] Corry I.S., Cosgrove A.P., Walsh E.G. et al.: Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 185–193.
- [31] Lowe K., Novak I., Cusick A.: Low-dose/high concentration localized botulinum toxin A improves upper limb movement and function in children with hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 170–175.
- [32] Wallen M., O'Flaherty S.J., Waugh M.C.: Functional outcomes of intramuscular botulinum toxin type A and occupational therapy in the

- upper limbs of children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 1–10.
- [33] Papavasiliou A.S., Rapidi C., Filiopoulos C. et al.: Evaluation of a Multimodal Management of Prematurity-Related Spasticity. *Pediatr Neurol* 2006; 6: 400–407.
- [34] Love S.C., Valentine J.P., Blair E.M. et al.: The effect botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2001; 8 (Suppl. 5): 50–58.
- [35] Bottos M., Benedetti M.G., Salucci P. et al.: Botulinum toxin with and without casting in ambulant children with spastic diplegia: a clinical and functional assessment. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 758–762.
- [36] Kim H.S., Hwang J.H., Jeong S.T. et al.: Effect of muscle activity and botulinum toxin dilution volume on muscle paralysis. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 200–206.
- [37] Heinen F., Molenaers G., Fairhurst C. et al.: European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Pediatr Neurol* 2006; 10: 215–225.
- [38] Sławek J., Madaliński M.H., Maciąg-Tymecka I. et al.: Analiza częstości występowania objawów ubocznych po podaniu toksyny botulinowej typu A w neurologii, rehabilitacji i gastroenterologii. *Pol Merkuriusz Lek* 2005; 105: 298–302.

Adres do korespondencji:

Anna Mirska, Klinika Rehabilitacji Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok,
e-mail: mirska.a@gmail.com