



Beyin felçli çocuklarda spastisitenin tedavisi

Management of spasticity in children with cerebral palsy

Dennis J. MATTHEWS, Birol BALABAN¹

Colorado Denver Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü, Colorado, ABD;

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Spastisitenin tedavisi rehabilitasyon ekibi için zorlu bir iş-tir. Başlangıç tedavisi, ağırlaştırıcı dış nedenlerin ortadan kaldırılması, fizik tedavi, atel ve alçılama üzerine yoğunlaşmıştır. Medikal tedavide ise ağırlık spastisiteye karşı ilaç tedavisindedir; ancak, son zamanlarda fenol blokları ve botulinum toksini gibi fokal tedavi yöntemlerinden de yararlanılmaktadır. İlaçlara dirençli tonusun tedavisinde intratekal baklofen kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Spastik çocukların seçilmiş bir kısmında dorsal rizotomi uygulaması da savunulan yöntemlerden biridir. Spastisitenin tedavisinde standartlaşmış bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bu yazıda spastisitede çocuğa özel ve kanıta dayalı tedavinin önemi vurgulanmıştır.

Anahtar sözcükler: Baklofen; botulinum toksin tip A; beyin felci/ilaç tedavisi/cerrahi; çocuk; dantrolen; enjeksiyon, spinal; hareket bozuklukları; kas spastisitesi/ilaç tedavisi; rizotomi.

Management of spasticity is a major challenge to the rehabilitation team. The initial management has centered on the elimination of externally exacerbating causes, physical therapy, splinting and casting. Medical management has centered on anti-spasticity medication use, but more recently focal treatment methods including phenol blocks and botulinum toxin have been utilized. There has been an increased use of intrathecal baclofen in the management of refractory tone. Dorsal rhizotomy has been advocated for a selective population of children with spasticity. There is no standardized approach to spasticity management and this paper will discuss the importance of evidence-based treatment of spasticity that is adapted for the individual child.

Key words: Baclofen; botulinum toxin type A; cerebral palsy/drug therapy/surgery; child; dantrolene; injections, spinal; movement disorders; muscle spasticity/drug therapy; rhizotomy.

Beyin felci (BF), “gelişmekte olan fetüs ya da bebek beyinde ortaya çıkan ilerleme göstermeyen hasarlara bağlanan ve aktivite kısıtlamalarına neden olan hareket ve postür gelişimindeki bir grup kalıcı bozukluklar” olarak tanımlanır.^[1]

Tonus anormallikleri hastalığın ayrılmaz bir bileşenidir ve hipertoniye BF’li çocukların büyük çoğunluğunu etkiler.^[2] Hipertoniyenin en yaygın şekli spastisitedir ve “motor nöron sendromunun bir bileşeni olarak, gerilme refleksinin aşırı uyarılabilirliğinden kaynaklanan ve abartılı tendon jerklerinin eşlik ettiği, tonik gerilme reflekslerinde hız bağımlı artış ile karakterize bir motor bozukluğu olarak tanımla-

nır.^[3] Spastisite bağımsız kas gruplarında fokal olarak ortaya çıkabileceği gibi, aksiyal ve apendiküler iskelet kaslarının çoğunu etkileyecek şekilde daha genel bir sorun olarak da ortaya çıkabilir. Hareketi ve konumlamayı engelleyebilir, kontraktür ve kasiskelet deformitelerinin oluşumuna katkıda bulunabilir ve bir rahatsızlık kaynağı olabilir. Fonksiyonu da olumsuz etkileyerek, hastanın bakımından sorumlu kişilerin yer değiştirme ve giydirmeye gibi görevlerini zorlaştırabilir.

Hipertoniye için oral ilaç tedavisi, sinir bloğu ve cerrahi gibi çok sayıda tedavi seçeneği vardır. Anormal tonusun global mi yoksa fokal mi olduğunun, ki-

Yazışma adresi / Correspondence: Dennis J. Matthews, MD, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, University of Colorado Denver, School of Medicine, 13123 East 16th Avenue, Aurora, Colorado 80045, USA. Tel: +1-720-777 3907 e-posta: Matthews.Dennis@tchden.org

Başvuru tarihi / Submitted: 28.10.2009 **Kabul tarihi / Accepted:** 08.03.2009

© 2009 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği / © 2009 Turkish Association of Orthopaedics and Traumatology

şinin kas-iskelet sistemi, fonksiyon ve rahatlığı üzerindeki etkisinin büyüklüğünün belirlenmesi tedavi planı oluşturmada yol göstericidir. Herhangi bir girişimden önce, tonusun azaltılmasında özgün hedefler mutlaka belirlenmelidir.

Oral ilaç tedavisi

Oral ilaç tedavisi çoğunlukla global spastisite için bir erken tedavi stratejisi olarak kullanılır. En sık kullanılan ilaçlar baklofen (Lioresal®), dantrolen sodyum (Dantrium®), klonidin, diazepam (Valium®) ve tizanidindir (Zanaflex®).^[4] Dantrolen sodyum hariç tüm bu ilaçlar, merkezi sinir sistemi üzerinden etki ettiği için sedasyon etkisine sahiptirler. Bu ilaçların hiçbirinin spastisiteyi iyileştirmede yaygın etkisi gösterilememiştir^[5,6] ve fonksiyonel iyileşmeyle ilgili veriler de son derece azdır. Bu nedenle, ilaç seçimi her bir hastadaki potansiyel yan etkilerine göre yapılmaktadır.

Baklofen

Baklofen, spastisiteye neden olan uyarıcı nörotransmitterlerin salınımını engelleyen ve omurilik düzeyinde etki eden bir gama-aminobütirik asit (GABA) analogudur.^[7] Düşük lipid çözünürlüğü kan beyin bariyerinden geçişi engelleyerek, emilen ilacın %90'dan fazlasının sistemik dolaşımında kalmasına neden olur.^[7] Bu nedenle, ilacın etki etmesi için yüksek dozlar gerekebilir; bu da uyusukluk gibi doza bağlı yan etkilerin oluşmasına yol açar. Beyin felcinde oral yolla baklofen kullanımıyla ilgili çok az sayıda yayın vardır. İki küçük ölçekli, çift kör, plasebo kontrollü, çapraz gruplu çalışma, spastisiteyi azaltmada baklofenin etkinliğiyle ilgili farklı sonuçlar bildirmiştir; ancak, ikisinde de geçerliliği kanıtlanmış değerlendirme parametreleri kullanılmamıştır.^[8,9]

Benzodiazepinler

Benzodiazepinler, GABA reseptörlerine değil fakat yakınına bağlanarak ve GABA_A reseptörleri için GABA afinitesini artırarak hem omurilik hem de supraspinal düzeyde baskılayıcı bir etki gösterirler. Diazepam en sık kullanılan benzodiazepindir ve spastisiteye karşı hala kullanımda olan en eski ilaçtır;^[6] ancak BF'de kullanılan diğer oral ilaçlar gibi, onun da etkinliği yeterince değerlendirilmemiştir. Hızla emilir, alınmasından bir saat sonra en yüksek ilaç seviyelerine erişir. Diazepamın olumlu etkisi, özellikle atetoz ve spastisite olan hastalarda oluşturduğu ve iyileşme olarak yansıyan genel gevşemeye bağlı olabilir.^[10]

Dantrolen sodyum

Dantrolen sodyum, öncelikle merkezi sinir sistemi yoluyla değil de, esas olarak iskelet kasları üzerinden etki etmesi bakımından benzersizdir. Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını engelleyerek, kas kasılmasından gelen elektriksel eksitasyonu ayırır ve kasılma şiddetini azaltır. Alınmasından sonra 3-6 saat içinde iyice emilir ve 4-8 saat içinde tepe etkisini göstererek karaciğerde 5-hidroksidantrolene metabolize edilir.^[11] Çocuklarda kullanılan doz 12 mg/kg/güne kadar çıkabilir. Dantrolenin beyin kaynaklı spastisitenin tedavisinde kullanılması önerilmektedir; çünkü, etki şekli merkezi sinir sistemi üzerinden değildir, bu yüzden sedasyon etkisi düşük olacaktır.^[6] Yine de, yan etkileri arasında bulantı, kusma ve ishale beraber sedasyon da görülebilir. Dantrolen alanlarda hepatotoksisite de görülebilir.^[11] Tedaviye başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri yapılmalı ve idame tedavisi sırasında periyodik olarak tekrarlanmalıdır.^[6] Beyin felcinde Dantrium'un etkisi üzerine birkaç çalışma yayımlanmıştır. Spastik diplejili çocuklarda uzun süreli dantrolen kullanımı üzerine yapılan bir çalışmada, küçük yaştaki çocukların beklenenden daha fazla fonksiyon kazanımı elde ettiği ve büyük yaştaki çocukların ise daha kolay hareket ederek en yüksek fonksiyonel seviyelerini koruyabildikleri bildirilmiştir.^[12]

Beyin felçli çocuklarda spastisitenin tedavisinde kullanılan diğer oral ilaçlar arasında, klonidin ve tizanidin gibi alfa-2-adrenerjik agonistler ile gabapentin (Neurontin®) gibi antikonvülsanlar sayılabilir. Alfa-2-adrenerjik agonistler, uyarıcı aminoasitlerin salınımını azaltarak motonöron uyarılabilirliğini düşürürler.^[11] Bu ajanların bulantı, kusma, hipotansiyon, sedasyon, ağız kuruluğu ve hepatotoksisite gibi yan etkileri kullanımlarını sınırlar. Ayrıca, hastaların %2-5'inde geri dönüşlü karaciğer enzim yükselmeleri de görülmüştür.^[6] Gabapentin yapısal olarak GABA'ya benzer, kan beyin bariyerini rahatlıkla geçer ve proteine bağlı değildir. GABA'yı aktive etmekle birlikte, beyinde GABA düzeylerinin artışına neden olur.^[6] Spastik çocuklarda kullanımına ilişkin henüz bir çalışma yoktur.

Kimyasal denervasyon

Kimyasal denervasyon, belirgin fokal tonus artışlarının tedavisinde düşünülmelidir. Enjeksiyon yoluyla lokal olarak verilen bir ajanın avantajı, belirli bir

sinir ya da kası hedeflemenin yanında sistemik etkileri de azaltmaktadır.^[13]

Fenol

Fenol motor nokta blokları, fokal tonus artışlarını düşürmek için yıllarca kullanılmıştır. Seçilmiş kaslardaki motor noktalara ya da perinöral olarak yapılan %3-5 fenol enjeksiyonları, proteinleri denatüre eder ve aksonlarda nekroz oluşturarak, hiperuyarılabilir anterior boynuz hücrelerinden gelen eferent sinyalleri bozar.^[14,15] Fenol ile tedavi edilen sinirler çoğunlukla, düşük duyuşsal fonksiyonları ve düşük disestezi riski nedeniyle musküklokutanöz ve obturator sinirlerdir.^[16] Düşük maliyeti ve 12 ayı geçen etkinlik süresi, fenolü fokal spastisiteli seçilmiş olgularda çekici bir tedavi seçeneği haline getirmiştir.^[17] Çocuklarda genellikle anestezi altında uygulanması ek risk ve masrafları da beraberinde getirir.

Botulinum toksini (BoNT)

BoNT, nöromusküler bileşkedeki sinir terminallerine bağlanan ağır bir zincirden ve hafif bir zincirden oluşan bir proteindir. İkincisi, sinir terminaline taşınır ve presinaptik olarak asetilkolin salınımını engelleyerek, hiperuyarılabilir motor nöronların yol açtığı kas kasilma kuvvetini zayıflatır. BoNT-A ABD'de Botox®, Avrupa'da Dysport® adıyla pazarlanmaktadır. BoNT-B ise Myobloc® marka adıyla satılır.^[13]

BoNT ile tedavi edilen kaslar çoğunlukla gastrosoleus kompleksi, hamstring kasları, kalça adduktörleri,^[18-20] ve üst ekstremitedeki fleksör sinerji kaslarıdır.^[21-23] Kasiçi enjeksiyonlar yüzey referans noktaları, elektromiyografik kılavuz/uyarılar ve/veya ultrason rehberliğinde yapılır. Enjeksiyon sonrası kas gevşemesi 48-72 saat içinde görülür ve 3-6 aya kadar sürer.^[24] Her markanın dozajı aynı değildir. Hem vücut ağırlığına hem de hedef kasın boyutuna(larına) göre de değişir. Genel olarak kabul görmüş bir doz kılavuzu olmasa da, konu ile ilgili bir konsensus bildirisi^[19] ve doz ve enjeksiyon teknikleri hakkında sistematik derlemeler^[25] yol gösterici olabilmektedir.^[26] Enjeksiyonlar, tahmini olarak hastaların %5'inde görülen ve potansiyel dirence yol açan antikör oluşumu olasılığı nedeniyle en az üç ay aralıklarla uygulanır.^[27]

Literatürde BoNT-A'nın BF'li çocuklar üzerindeki etkisini bildiren birçok çalışma vardır. Sistematik bir literatür taraması 17 kontrollü çalışmayı özetlemiştir.^[28] Spastik ekinus için gastroknemius kaslara

uygulanen enjeksiyonlardan sonraki 1-3 ay içinde yürümede iyileşme olduğu gösterilmiştir.^[29-31] İki küçük ölçekli, açık çalışmada, hamstring kaslarına enjeksiyon uygulanmasının ardından yürüme kinematiklerinde ya da kas uzunluğunda orta derecede iyileşme görülmüştür.^[32,33] BoNT-A'ya ek olarak, ayak bileğinin alçıya alınmasının etkisini araştıran birkaç küçük ölçekli çalışmada ek herhangi bir yarar gösterilememiştir.^[33,34] Adduktör uzatma işlemi uygulanan çocuklarda, kalça adduktörlerine verilen enjeksiyonlarla hareket aralığında artış^[35] ve ameliyat sonrası ağrıda azalma sağlanmıştır.^[36] En uygun kasın seçimi, en uygun dozun belirlenmesi, enjeksiyon uygulanacak bölge sayısı, tekrarlanan ve uzun dönemli enjeksiyonların güvenliği ve antikör oluşumu nedeniyle BoNT'ye ikincil dirence gelişme riski konuları üzerine daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.^[28]

BoNT'nin yan etkileri nadir olmakla birlikte şunlar görülebilir: Enjeksiyon sırasında ağrı, enfeksiyon, kanama, enjeksiyon uygulanan ekstremitede soğukluk hissi, kızarıklık, alerjik reaksiyon, grip benzeri belirtiler, aşırı güçten düşme ve yorgunluk.^[31] Ciddi veya yaşamı tehdit eden yan etkiler son derece nadirdir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 8 Şubat 2008'de yayınladığı bir raporda, botulinum toksin A ve B enjeksiyonu ile ilişkili olarak, BF'li çocuklarda solunum yetersizliği ve mortalite olguları bildirmiştir. Ciddi sistemik etkilerin görüldüğü nadir olgularda yüksek dozda BoNT kullanımı bildirilmiştir.^[37,38] Psödobulbar felçli çocuklarda enjeksiyon uygulamasında dikkatli olunmalıdır.

İntratekal baklofen

İntratekal baklofen (ITB) ilk kez 1984'te Penn ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Beyin felci kaynaklı spastisitenin tedavisinde kullanımı FDA tarafından 1996'da onaylanmıştır. Baklofen, karına yerleştirilmiş bir cihaza bağlı bir kateter aracılığıyla doğrudan beyin-omurilik sıvısına iletilir. Cihaz peristaltik bir pompa, 4-7 yıl ömrü olan bir pil, baklofenin depolandığı bir hazne ve telemetri ile pompanın ayarlanmasını sağlayan elektronik kontrollerden oluşur.^[39] Bu özellik, baklofen infüzyon oranının gün boyunca sürekli veya hastanın belirli gereksinimlerini karşılamak için farklı dozajlarda olmasını sağlar. Baklofenin doğrudan omuriliğin etrafındaki subaraknoid boşluğa infüzyonuyla, bir yandan spastisitenin GABA aracılıklı inhibisyonu güçlendirilir, bir yandan da beyinde yüksek doz baklofene bağlı yan etkiler de en aza düşürülmüş olur.^[27]

İntratekal baklofen uygulaması lumbal beyin-omurilik sıvısındaki baklofen düzeyini oral yolla alımından sağlanan oranın 30 katına çıkarır.^[27] Beyin-omurilik sıvısında İTB'nin yarılanma ömrü beş saattir.^[13]

İntratekal baklofen, oral ilaçlarla ya da daha geleneksel yöntemlerle tedavinin başarılı olmadığı, ağır, genelleşmiş tonusu olan hastalarda kullanılır. Artan tonusun hastanın fonksiyonunu, bakım kolaylığını ve rahatını ciddi derecede etkiliyor olması gerekir. İntratekal pompalar genellikle 15 kg'dan ağır çocuklara yerleştirilebilir.^[40] Cihazın cerrahi olarak yerleştirilmesinden önce, tonusta azalma olup olmayacağını sınamak için, lumbal ponksiyon yoluyla 50-100 µg intratekal baklofen uygulanır.

İntratekal baklofen pompası cerrahi sonrasında, baklofeni sürekli bir şekilde ve genellikle deneme sırasında verilen doza yakın günlük bir dozda vermeye programlanır. Doz yaşa ve ağırlığa bağlı değildir, İTB dozajları çoğunlukla tedavinin ilk yılı boyunca artar ve sonra sabitleşir.^[39] Baklofen infüzyon dozuna, pompanın büyüklüğüne ve kullanılan baklofen konsantrasyonuna bağlı olarak, cihazın her 1-6 ayda bir tekrar doldurulması gerekir.

İntratekal baklofen kullanımında oluşan komplikasyonların nedeni programlama hatası, pompanın çalışmaması, kateterin çalışmaması veya enfeksiyon olabilir. Bu sorunların çoğunda kateter kırılmış ya da ayrılmıştır; ayrıca, tıkanmış veya dolaşmış da olabilir.^[6,41]

Kateter veya pompanın çalışmasındaki bozukluk baklofen dağıtımında düşüşe veya sonlandırılmasına neden olabilir. İntratekal baklofenin sonlandırılması düşük pil uyarısı olmaması sonucu pilin bitmesinden de kaynaklanabilir.^[6] İlaç sonlanmasıyla ortaya çıkan erken belirtiler, pruritis, disfuri, iritabilite, artmış spastisite, taşikardi, ateş ve kan basıncı değişiklikleridir.^[42] Şayet tanınmaz ve uygun şekilde tedavi edilmezse, ilacın sonlanması ağır hipertermi, nöbetler, rabdomyoliz, disemine intravasküler koagülasyon, mental durum değişiklikleri, psikomotor ajitasyon gibi ciddi ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlara ve bunları izleyebilecek çoklu sistem tutulumu ve ölüme yol açabilir. Bu tür durumlarda, derhal oral yoldan yüksek dozda baklofen ve/veya diazepam verilmesi ve hastanın acil birimine alınması önerilmektedir.^[13] Bundan sonra pompa ve kateter yerleşimini değerlendirmek için düz radyografiler çekilerek daha öncekilerle karşılaştırılmalı ve ilaç kesilmesinin nedenleri araştırılmalıdır. Daha ileri inceleme için, kateter yer-

leşimini değerlendirmek, sızdırma ve dolaşma olup olmadığını belirlemek için boya veya izotop çalışmaları yapılabılır.

İntratekal baklofenin kesilmesi durumunda, oral yoldan baklofen verilmesi, intravenöz diazepam verilmesi ya da lumbal drenaj yoluyla intratekal baklofen infüzyonu yöntemlerinin herhangi bir kombinasyonuna başvurulabilir.^[43] Ciddi İTB kesilmelerinde, baklofen ve diazepam yardımcı tedavi olarak, bir serotonin antagonisti olan siproheptadin de kullanılmaktadır.^[44] İntratekal baklofen uygulamasının kesilmesine bağlı olarak rabdomyolizden şüphelenilen hastalarda dantrolen sodyum kullanılması da düşünülmelidir. Ciddi doz aşımalarında intravenöz fizostigmin uygulanması veya 30-40 ml beyin-omurilik sıvısı çekilmesi de denenebilir.^[42]

İntratekal baklofen uygulamasının sonuçlarını bildiren çalışmalar vardır. Randomize kontrollü çalışmalarda spastisitede anlamlı azalma görülmüştür.^[41,45] Kontrollü olmayan çalışmalar ise eklem hareket açıklığında artış, ağrıda azalma, bakımda kolaylaşma ve fonksiyonda iyileşme göstermiştir.^[46,47] İntratekal baklofenle tedavi kilo alma hızında da artışa neden olmaktadır.^[48]

Seçici dorsal rizotomi

Seçici dorsal rizotomi (SDR), L₁'den S₂ seviyesine kadarki sinir kökçüklerinde kısmi duyuşal deafferantasyonu içeren nöroşirurjik bir işlemdir.^[49] Cerrahi teknik, L₂-S₂ köklerini açığa çıkaran tek veya çok seviyeli osteoplastik laminektomileri içerir. Motor ve duyu kökleri, duyu köklerinin ayrı olarak elektriksel uyarılmasını sağlamak için birbirinden ayrılır. Kesilecek kökçüklerin seçimi, kökçüklerin elektriksel uyarılmalarına karşı alt ekstremitelerde kaslarının verdikleri yanıtı dayanır. Kesilen duyu kökçüklerinin oranı değişkenlik gösterse de, genellikle herhangi bir seviyedeki kökçüklerin yaklaşık %50'si kesilir.^[27,50]

İşlemi takiben spastisitede görülen azalma ile alt ekstremitelerde sıklıkla önemli miktarda zayıflık açığa çıkar. Sonuçta hastayı uygun motor paternlerine ve güçlendirme programlarına yönlendirmek için yoğun tedavi gerekir. Seçici dorsal rizotomi için en uygun adaylar, GMFCS düzeyi III-IV olan, 3-8 yaşları arasındaki çocuklardır.^[51]

Seçici dorsal rizotomi ve fizik tedavi ile sadece fizik tedaviyi karşılaştıran üç randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi tamamlanmıştır.^[51] Sonuç

olarak SDR ve fizik tedavi beraber uygulandığında spastisitede klinik olarak önemli bir azalma, fonksiyonda (GMFM-88) ise küçük, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir avantaj elde edilmiştir. Bu çalışmalara alınan hastalar esas olarak spastik diplejili yürüyebilen çocuklardı; distoni, atetoz ve ataksisi olan çocuklar çalışma dışı bırakılmıştı. Daha büyük ölçekli randomize olmayan kontrollü bir başka çalışmada, GMFCS düzeyi I-III olan spastik paraparezili çocuklarda SDR ve fizik tedavi ile sadece fizik tedavi karşılaştırılmıştır.^[52] Bu çalışmanın sonuçları da, meta-analize alınan çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde, SDR ve fizik tedavinin bir arada uygulandığı çocuklarda güç, yürüme hızı ve genel motor fonksiyonlarda iyileşme göstermiştir.^[52]

Seçici dorsal rizotomide perioperatif komplikasyonlar sık görülse de, duyuşsal bozukluk, bağırsak ya da mesane disfonksiyonu veya sırt ağrısı gibi uzun dönem komplikasyonlar nadirdir.^[53]

Sonuç

Spastisitenin tedavisi rehabilitasyon ekibi için zorlu bir iştir. Başlangıç tedavisinde ağırlaştırıcı dış nedenlerin ortadan kaldırılması üzerine yoğunlaşılması gerekir. Eğer spastisite fonksiyonu engelliyor, ağrı ve deformiteye neden oluyorsa, bu durumda tedavi hedefleri açık bir şekilde belirlenmelidir. Bu rehabilitasyon tedavisi çoğunlukla, oral ilaç tedavisi, periferik sinir blokları, intratekal ilaç tedavisi ve sıklıkla seçici dorsal rizotomi ve ortopedik cerrahi gibi ameliyatları içeren farklı yaklaşımlar gerektirir. Standartlaşmış bir yaklaşım yoktur. Tedavi kanıta dayalı ve hastaya özel olmalıdır.

Kaynaklar

- Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:571-6.
- Sanger TD, Delgado MR, Gaebler-Spira D, Hallett M, Mink JW; Task Force on Childhood Motor Disorders. Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. *Pediatrics* 2003;111:e89-97.
- Lance JW. Symposium synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP, editors. *Spasticity: disorder of motor control*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1980. p. 485-94.
- Massagli TL. Spasticity and its management in children. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1991;2:867-89.
- Katz RT. Management of spastic hypertonia after stroke. *J Neurol Rehabil* 1991;5(Suppl 1):S5-S12.
- Krach LE. Pharmacotherapy of spasticity: oral medications and intrathecal baclofen. *J Child Neurol* 2001;16:31-6.
- Edgar TS. Oral pharmacotherapy of childhood movement disorders. *J Child Neurol* 2003;18 Suppl 1:S40-9.
- Milla PJ, Jackson AD. A controlled trial of baclofen in children with cerebral palsy. *J Int Med Res* 1977;5:398-404.
- McKinlay I, Hyde E, Gordon N. Baclofen: a team approach to drug evaluation of spasticity in childhood. *Scott Med J* 1980;S26-8.
- Gracies JM, Elovic E, McGuire J, Simpson DM. Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part I: Local treatments. *Muscle Nerve Suppl* 1997;6:S61-91.
- Nance PW, Young RR. Antispasticity medications. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1999;10:337-55.
- Badell A. The effects of medications that reduce spasticity in the management of spastic cerebral palsy. *J Neuro Rehab* 1991;5(Suppl 1):S13-S14.
- Nance P, Meythaler JM. Spasticity management. In: Bradom RL, editor. *Physical medicine and rehabilitation*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 651-66.
- Halpern D, Meelhuysen FE. Phenol motor point block in the management of muscular hypertonia. *Arch Phys Med Rehabil* 1966;47:659-64.
- Sung DH, Han TR, Park WH, Je Bang H, Kim JM, Chung SH, et al. Phenol block of peripheral nerve conduction: Titrating for optimum effect. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82:671-6.
- Easton JK, Ozel T, Halpern D. Intramuscular neurolysis for spasticity in children. *Arch Phys Med Rehabil* 1979; 60:155-8.
- Halpern D, Meelhuysen FE. Duration of relaxation after intramuscular neurolysis with phenol. *JAMA* 1967;200: 1152-4.
- Cosgrove AP, Corry IS, Graham HK. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:386-96.
- Graham HK, Aoki KR, Autti-Rämö I, Boyd RN, Delgado MR, Gaebler-Spira DJ, et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture* 2000;11:67-79.
- Boyd RN, Hays RM. Current evidence for the use of botulinum toxin type A in the management of children with cerebral palsy: a systematic review. *Eur J Neurol* 2001;8 Suppl 5:1-20.
- Jefferson RJ. Botulinum toxin in the management of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2004;46:491-9.
- Yang TF, Fu CP, Kao NT, Chan RC, Chen SJ, Wei TS. Effect of botulinum toxin type A on cerebral palsy with upper limb spasticity. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82:284-9.
- Hurvitz EA, Conti GE, Brown SH. Changes in movement characteristics of the spastic upper extremity after botulinum toxin injection. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:444-54.
- Russman BS, Tilton A, Gormley ME Jr. Cerebral palsy: a rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin in treatment. *Muscle Nerve Suppl* 1997;6: S181-93.

25. Gaebler-Spira D, Revivo G. The use of botulinum toxin in pediatric disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003; 14:703-25.
26. Kinnett D. Botulinum toxin A injections in children: technique and dosing issues. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83(10 Suppl):S59-64.
27. Goldstein EM. Spasticity management: an overview. *J Child Neurol* 2001;16:16-23.
28. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70:1691-8.
29. Bottos M, Benedetti MG, Salucci P, Gasparroni V, Gianini S. Botulinum toxin with and without casting in ambulant children with spastic diplegia: a clinical and functional assessment. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:758-62.
30. Kay RM, Rethlefsen SA, Fern-Buneo A, Wren TA, Skaggs DL. Botulinum toxin as an adjunct to serial casting treatment in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg [Am]* 2004;86:2377-84.
31. Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, Walker F, Leon JM. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BOTOX Study Group. *J Pediatr Orthop* 2000;20:108-15.
32. Thompson NS, Baker RJ, Cosgrove AP, Corry IS, Graham HK. Musculoskeletal modelling in determining the effect of botulinum toxin on the hamstrings of patients with crouch gait. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:622-5.
33. Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, McNeill S, Taylor TC, Graham HK. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomised prospective trial. *J Pediatr Orthop* 1998;18:304-11.
34. Desloovere K, Molenaers G, Jonkers I, De Cat J, De Borre L, Nijs J, et al. A randomized study of combined botulinum toxin type A and casting in the ambulant child with cerebral palsy using objective outcome measures. *Eur J Neurol* 2001;8 Suppl 5:75-87.
35. Mall V, Heinen F, Siebel A, Bertram C, Hafkemeyer U, Wissel J, et al. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:10-3.
36. Barwood S, Baillieu C, Boyd R, Brereton K, Low J, Nattrass G, et al. Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:116-21.
37. Crouner BE, Brunstrom JE, Racette BA. Iatrogenic botulism due to therapeutic botulinum toxin A injection in a pediatric patient. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:310-3.
38. Howell K, Selber P, Graham HK, Reddihough D. Botulinum neurotoxin A: an unusual systemic effect. *J Paediatr Child Health* 2007;43:499-501.
39. Albright AL. Baclofen in the treatment of cerebral palsy. *J Child Neurol* 1996;11:77-83.
40. Verrotti A, Greco R, Spalice A, Chiarelli F, Iannetti P. Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2006;34:1-6.
41. Gilmartin R, Bruce D, Storrs BB, Abbott R, Krach L, Ward J, et al. Intrathecal baclofen for management of spastic cerebral palsy: multicenter trial. *J Child Neurol* 2000;15:71-7.
42. Green LB, Hurvitz EA. Cerebral palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2007;18:859-82.
43. Duhon BS, MacDonald JD. Infusion of intrathecal baclofen for acute withdrawal. Technical note. *J Neurosurg* 2007; 107:878-80.
44. Meythaler JM, Roper JF, Brunner RC. Cyproheptadine for intrathecal baclofen withdrawal. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:638-42.
45. Armstrong RW, Steinbok P, Cochrane DD, Kube SD, Fife SE, Farrell K. Intrathecally administered baclofen for treatment of children with spasticity of cerebral origin. *J Neurosurg* 1997;87:409-14.
46. Krach LE, Kriel RL, Gilmartin RC, Swift DM, Storrs BB, Abbott R, et al. GMFM 1 year after continuous intrathecal baclofen infusion. *Pediatr Rehabil* 2005;8:207-13.
47. Bjornson KF, McLaughlin JF, Loeser JD, Nowak-Cooperman KM, Russel M, Bader KA, et al. Oral motor, communication, and nutritional status of children during intrathecal baclofen therapy: a descriptive pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:500-6.
48. McCoy AA, Fox MA, Schaubel DE, Ayyangar RN. Weight gain in children with hypertonia of cerebral origin receiving intrathecal baclofen therapy. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1503-8.
49. Park TS. Selective dorsal rhizotomy for the spasticity of cerebral palsy. In: Rengachery SS, Wilkins RH, editors. *Neurosurgical operative atlas*. Park Ridge, IL: American Association of Neurological Surgeons; 1994. p. 183-90.
50. Engsborg JR, Ross SA, Collins DR, Park TS. Predicting functional change from preintervention measures in selective dorsal rhizotomy. *J Neurosurg* 2007;106(4 Suppl):282-7.
51. McLaughlin J, Bjornson K, Temkin N, Steinbok P, Wright V, Reiner A, et al. Selective dorsal rhizotomy: meta-analysis of three randomized controlled trials. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:17-25.
52. Engsborg JR, Ross SA, Collins DR, Park TS. Effect of selective dorsal rhizotomy in the treatment of children with cerebral palsy. *J Neurosurg* 2006;105(1 Suppl):8-15.
53. Steinbok P, Schrag C. Complications after selective posterior rhizotomy for spasticity in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurosurg* 1998;28:300-13.