

Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum  
Wydział Lekarski

Małgorzata Kulesa- Mrowiecka

Zastosowanie toksyny botulinowej typu A (BTX-A) w leczeniu  
spastyczności kończyn dolnych u dzieci z mózgowym porażeniem.

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Antoni Czupryna

Pracę wykonano w Oddziale Rehabilitacji

Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego UJ CM

Kierownik jednostki: dr n. med. Małgorzata Malinowska – Matuszewska

Kraków, 2011

*Wielce Szanownemu Panu Prof. dr hab. n. med. Antoniemu Czuprynie, promotorowi niniejszej pracy, składam serdeczne podziękowania za okazaną życzliwość, motywację oraz cenne uwagi w trakcie jej realizacji.*

*Pracę dedykuję mojej Rodzinie, szczególnie Wincentemu oraz wszystkim Dzielnym Mamom zmagającym się z chorobą dziecka.*

## SPIS TREŚCI

WSTĘP.....	4
I.Zastosowanie Toksyny botulinowej typu A (BTX-A), w klinice .....	5
1. Mózgowe porażenie dziecięce (MPD). .....	6
2. Następstwa czynnościowe spastyczności w MPD.....	9
3. Sposoby leczenia spastyczności.....	20
4. Mechanizm działania Toksyny botulinowej typu A (BTX-A) .....	25
II: CEL I ZAŁOŻENIA PRACY.....	40
III: MATERIAŁ I METODYKA.....	41
1.Materiał.....	41
2. Metoda stosowania BTX-A .....	48
3. Kwalifikacja pacjentów do leczenia BTX-A .....	49
4. Metodyka badania ortopedyczno- rehabilitacyjnego.....	50
IV WYNIKI.....	55
V.Analiza statystyczna.....	132
VI. DYSKUSJA I OMÓWIENIE WYNIKÓW.....	134
VII. WNIOSKI.....	139
STRESZCZENIE .....	140
Abstract .....	142
PIŚMIENNICTWO.....	143
Indeks skrótów .....	159
Aneks.....	160
Spis tabel, wykresów .....	163
Spis rycin .....	169

## Wstęp

Postęp naukowy jaki obecnie ma miejsce w medycynie stwarza nowe możliwości wykorzystania osiągnięć w wielu jej dziedzinach. Również w fizjoterapii poprzez stosowanie innowacyjnych metod wspomagających jej przebieg uzyskuje się lepsze efekty terapeutyczne. Zastosowanie takich metod jak podawanie Toksyny botulinowej typu A (BTX-A), do mięśni pozostających w przykurczu dynamicznym w następstwie porażenia spastycznego wydaje się w dużej mierze wspomagać proces rehabilitacji.

Poszukiwanie coraz nowszych metod leczenia wielu chorób, odkrywanie schorzeń nie stanowiących kiedyś problemu lub brak wiedzy o ich istnieniu skłoniło naukowców na przestrzeni wieków do tak odważnych działań jak stosowanie toksyn w niewielkich dawkach jako leku lub szczepionek przeciwko niebezpiecznym chorobom, zgodnie ze znaną maksymą prekursora toksykologii, Wielkiego Paracelsusa: *Sola dosis facit venenum* „*Wszystko jest trucizną i nic nie jest trucizną - jedynie dawka decyduje o tym*”. Tak również jest w przypadku toksyny botulinowej typu A, która jest śmiertelnie trucizną w przypadku zatrucia pokarmowego, a w niewielkich dawkach cennym lekiem w terapii wielu uciążliwych schorzeń. Paradoksalnie jedna z najsilniejszych trucizn biologicznych wydaje się być jednym ze skutecznych leków, jakimi dysponuje współczesna neurologia, ortopedia i rehabilitacja.

Schorzeniem coraz częściej transcendentalnie leczonym za pomocą Toksyny botulinowej typu A (BTX-A) jest spastyczność, która przez ponad 100 lat stanowiła obiekt zainteresowań neurofizjologów i klinicystów. Swoista właściwość BTX-A powoduje zmniejszenie napięcia spastycznego w konsekwencji prowadząc do niwelowania przykurczów dynamicznych i sprawniejszego wykonywania ruchów w stawach i jest to założenie a priori. Uzyskane obniżenie napięcia w przypadku dynamicznych przykurczów spastycznych kończyn dolnych, może wpływać na poprawę funkcji wzorca i kosmetyki chodu co ma istotne znaczenie dla poprawy komfortu życia dziecka z MPD.

Poszukiwania panaceum wielokrotnie już doprowadzały do swoistego renesansu w medycynie, niestety wielokrotnie także nie spełniając nadziei i oczekiwań. Istotne aby nie ulec mitycznej Panakei.

## **I. Zastosowanie Toksyny botulinowej typu A (BTX-A), w klinice.**

Historia botulizmu i pierwsze próby kliniczne.

Obecnie w celu miejscowego obniżenia spastyczności stosuje się toksynę botulinową typu A (BTX-A). Najlepiej zbadanym wskazaniem do leczenia BTX – A jest spastyczność. Pierwsze próby leczenia podjęli Das i Park w 1989r.- u dorosłych, a 1992 roku u dzieci z mózgowym porażeniem. Pozwala ona na uzyskanie ogniskowego, selektywnego i czasowego osłabienia mięśni. Jest stosowana we wszystkich formach nadmiernej aktywności motorycznej mięśni: dystonie i sztywność (np. konsekwencje urazów mózgu, udarów mózgu, mózgowego porażenia dziecięcego - MPD).

Wiedza na temat toksyny botulinowej rozwinęła się na przestrzeni lat od czasu, gdy po raz pierwszy „jad kiełbasiany” opisał niemiecki lekarz i poeta Justus Kerner w 1817 roku (55). W 1897 roku, Belgijski mikrobiolog Emile Pierre van Ermengem wyizolował *Clostridium botulinum*, nową anaerobową bakterię i rozpoznał ją, jako źródło botulizmu spowodowanego spożywaniem źle przechowywanych pokarmów (27). Jako przyczyna zatruc znana już od 1895 roku. W 1923 Dickson oraz Shevky, odkryli w jaki sposób toksyna botulinowa działa na układ nerwowy, a w 1949 roku Burgen opisał działanie BTX na złącze nerwowo-mięśniowe (3,187).

Pierwsze próby kliniczne z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (BTX-A) do celów terapeutycznych rozpoczął Allan B. Scott w oftalmologii w leczeniu kurczu powiek i zezu w roku 1973 (102, 168). Zastosowana toksyna pochodziła z laboratorium, w którym badania nad tą substancją prowadzone były od II Wojny Światowej dla celów militarnych. W 1973 roku opisano również „botulizm przyranny”. W tym przypadku dochodzi do zainfekowania rany przez *Clostridium botulinum*, a bakterie po miejscowym namnożeniu się zaczynają uwalniać toksynę.

W 1976 roku rozpoznano i opisano „botulizm niemowląt”, który występuje u niemowląt do 8 miesiąca życia. Bakterie spożyte najprawdopodobniej w formie zarodników, mnożą się w przewodzie pokarmowym stanowiąc stałe źródło toksyny (głównie typu A i B). Ta forma zatrucia może występować również u dorosłych (27).

Pierwsze próby zastosowania BTX-A w terapii spastyczności po udarze mózgu dokonali Das i Park w 1989 roku, a ukazujące się w późniejszym okresie prace

dotyczyły oceny jej skuteczności również u dzieci ze spastyczną postacią MPD (30,33,34,36,37,42,76,86, 91,108,151, 154,155,159).

W 1990 roku leczenie za pomocą BTX-A zostało uznane przez Amerykańską Akademię Neurologii za oficjalną metodę leczenia spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym- MPD.

### **1. Mózgowe porażenie dziecięce (MPD).**

Mózgowe porażenie dziecięce (MPD), to zespół przewlekłych, niepostępujących zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego (zwłaszcza ośrodkowego neuronu ruchowego). Przez mózgowe porażenie dziecięce rozumiemy różnorodne zaburzenia czynności ruchowych i postawy, będące następstwem uszkodzenia mózgu znajdującego się w stadium niezakończonego rozwoju bądź jego zaburzeń rozwojowych. Dochodzi do powstania deficytów, głównie motorycznych. Porażenie mózgowe, po raz pierwszy opisał w 1861 roku William Little, angielski chirurg ortopeda. Opisywał zaburzenie, dotyczące dzieci w pierwszym roku życia i charakteryzujące się spastycznością kończyn dolnych, a w mniejszym stopniu również kończyn górnych. Badane dzieci miały trudności z chwytaniem przedmiotów oraz z raczkowaniem. Później pojawiały się problemy z chodzeniem.

Różnorodne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego mają złożoną etiologię. Duży wpływ na ośrodkowy układ nerwowy mają embriopatie 20% przypadków, są to zaburzenia powstałe w wyniku uszkodzenia mózgu w czasie ciąży. W 60% przypadków w czasie okołoporodowym. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia u około 7% ogólnej populacji dzieci stwierdza się zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego. Przyjmuje się, iż na 1000 żywo urodzonych dzieci 1,5 – 3 przypadków to dzieci z mózgowym porażeniem (133).

W Polsce szacuje się częstość MPD na 1000 żywo urodzonych dzieci 1-3,3. W Stanach Zjednoczonych Ameryki w 1999 roku opublikowano, iż na 1000 żywo urodzonych dzieci dwoje to dzieci z MPD (37), a łączna liczba chorych dorosłych i dzieci z tym rozpoznaniem to 764 000 Krigger; 2006 (93). Współcześnie w Stanach Zjednoczonych współczynnik występowania mózgowego porażenia dziecięcego wynosi 3,6 na każde 1000 w grupie 8-letnich dzieci Tiltona A.; 2010 (183). Jest to druga najczęstsza jednostka chorobowa, w której spastyczność leczona jest za pomocą TBX A i ITB. „Paradoksalnie obserwuje się wzrost notowanych przypadków, wiążący się

z postępowaniem w opiece nad kobietą ciężarną i noworodkiem oraz rosnącą przeżywalnością dzieci przedwcześnie narodzonych z niską i skrajnie niską masą urodzeniową”(116). Inne dane dotyczące liczby osób z niedowładem w Stanach Zjednoczonych (na podstawie Paralysis Resource Center, Christopher & Dana Reeve Foundation 2009 (32), pokazują iż MPD stanowi 7% wszystkich niedowładów spastycznych i jest to około 412,000 dzieci.

Według innych statystyk przeprowadzonych w Szwecji wykazano, iż mózgowe porażenie dziecięce w tym kraju stanowi 1,4-2,0 na 1000 żywo urodzonych dzieci. (116).

Meta-analiza jaką przeprowadził Himpens i wsp. (78) wykazała, iż częstość MPD znacząco zmniejsza się wraz ze zwiększeniem wieku ciążowego: 14,6% w 22 do 27 tygodnia wieku ciążowego, 6,2% w 28 do 31 tygodnia, 0,7 % w 32 do 36 tygodnia i 0,1 % u terminowo urodzonych dzieci. U terminowo urodzonych dzieci, niespastyczna postać jest częstsza. U dzieci urodzonych przed 27 tygodniem najczęściej występuje postać spastyczna. Zarówno u dzieci urodzonych przedterminowo jak i terminowo bilateralna spastyczna postać MPD była najczęstsza (włączając w to diplegię, triplegię i terpraplegię) (78).

Charakterystycznymi objawami Mózgowego Porażenia Dziecięcego są:

- niedowłady kończyn ze spastycznym wzmożeniem napięcia mięśniowego
- dyskinezy (dystonie)
- ruchy mimowolne
- zaburzenia zdolności ruchów i równowagi ( atetoza, ataksja )

Ponadto oprócz powyżej wymienionych objawów mogą występować następujące dysfunkcje: opóźnienia rozwoju umysłowego ( 39% ), padaczka ( 35% ), zaburzenia narządu wzroku: oczopląs, ograniczenie pola widzenia itp. ( 50%), zaburzenia narządu słuchu ( 25% ). Konsekwencją wyżej wymienionych objawów są zaburzenia czucia, poznawcze, porozumiewania się, postrzegania, zachowania (14).

Jednak najczęściej stwierdzaną postacią MPD jest postać spastyczna, która stanowi 73- 89,4% wszystkich przypadków (31, 73, 201). Mózgowe porażenie dziecięce zajmuje drugie miejsce po udarach mózgu wśród zespołów chorobowych, którym najczęściej towarzyszy spastyczność (na podstawie Biering-Sorensen F. i wsp. 2006) (18). Yeargin-Allsopp i wsp. przeprowadzili badania na grupie dzieci

z porażeniem mózgowym w wieku 8 lat ( n=114,897) w trzech ośrodkach. Średnia częstość występowania MPD wyniosła 3,6 przypadków na 1000 dzieci, z podobną częstością występowania w każdym z ośrodków (3,3 przypadków na 1000 w Wisconsin, 3,7 - w Alabama i 3,8 - w Georgia). najczęstszym podtypem była spastyczna postać MPD (77%) wszystkich przypadków, a bilateralna postać jako najczęstsza w grupie spastycznej (70%) (197). W badaniach przeprowadzonych w Holandii, Wichers i wsp. (192), przebadali 170 pacjentów ze wstępnie zdiagnozowanym MPD. Spastyczna postać stanowiła więcej niż 90% wszystkich przypadków MPD i spastyczna hemiplegia była największym klinicznym podtypem.

Przyczynowe leczenie MPD nie istnieje, ponieważ podstawą zaburzeń jest uszkodzenie oun na etapie jego rozwoju. Jedyną formą terapii jest leczenie objawowe. Podstawą leczenia objawowego jest usprawnianie ukierunkowane przede wszystkim na zaburzone czynności ruchowe, ale obejmuje również całość rozwoju psychoruchowego i umysłowego. Dlatego też konieczne jest postępowanie interdyscyplinarne, zapobiegające powstawaniu trwałych przykurczów, zniekształceń kości, niestabilności stawów w następstwie spastyczności (26,122).

Mózgowe Porażenie Dziecięce (MPD), jest zespołem niezwykle różnorodnym, tak więc istnieje kilka podziałów pod względem topografii objawów, rodzaju zaburzeń motorycznych, wyników badań obrazowych, etiologii oraz czasu wystąpienia uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (oun) (61) .

Lesny klasyfikuje MPD według rodzaju upośledzenia funkcji na postać: spastyczną, niespastyczną ( mózdkowa i pozapiramidowa ) oraz mieszaną.

Podział według Ingrama dotyczący lokalizacji niedowładów rozróżnia postacie t.j. tetrapareza, tripareza, dipareza, hemipareza oraz monopareza.

Ingram rozróżnia MPD również na postać mózdkową, pozapiramidową i mieszaną, a w każdej z nich dodatkowo określa się stopień porażenia: lekki, umiarkowany lub znaczny.

Program leczenia i fizjoterapii dzieci z MPD, powinien być przeprowadzany kompleksowo oraz indywidualnie. Określenie założeń leczenia, postawienie prawidłowej diagnozy i wyznaczanie celów krótko i długoterminowych powinno stanowić integralny element terapii. Istotnym celem rehabilitacji w MPD, w niektórych przypadkach nadrzędnym, jest redukcja napięcia spastycznego, tym samym przywrócenie pracy mięśni do jak najbardziej fizjologicznych warunków. Określenie potrzeb dziecka powinno odbywać się na podstawie klasyfikacji ICF (International



Classification of Functioning Disability and Health), która została przyjęta w 2001 roku przez WHO (World Health Organization). ICF stanowi międzynarodowy opis i ocenę zdrowia i niepełnosprawności (195).

Plan pracy z każdym dzieckiem powinien składać się z kinezyterapii, hydrokinezyterapii, fizykoterapii, zajęć z psychologiem i logopedą, terapii zajęciowej, integracji sensomotorycznej, hipoterapii.

## **2. Następstwa czynnościowe spastyczności w MPD.**

Klasyczną definicją spastyczności jest ta przedstawiona przez J.W. Lance'a w 1980 roku. (47, 98, 161). Według tej definicji spastyczność „to zaburzenie ruchowe charakteryzujące się wzmożeniem tonicznych odruchów na rozciąganie w zależności od szybkości rozciągania mięśnia, co wynika z odhamowania odruchu rozciągowego jako składowej uszkodzenia górnego neuronu ruchowego”. Charakterystyczny dla spastyczności jest również objaw scyzorykowy (ang. *clasp-knife phenomenon*). Opór

w spastyczności narasta proporcjonalnie do amplitudy i szybkości ruchu. Spastyczne wzmożenie napięcia mięśniowego jest jednym z najtrudniejszych

i opornych na leczenie objawów u dzieci z uszkodzeniem ośrodkowego neuronu ruchowego. Termin „spastyczność” pochodzi od greckiego słowa *spastikos*, które oznacza „kurczyć się” (120).

Spastyczność dotyczy ponad 12 milionów osób; po przebytym udarze mózgu, po uszkodzeniu rdzenia kręgowego, z mózgowym porażeniem dziecięcym, po urazach czaszkowo-mózgowych, a także z encefalopatiami o nieznannej etiologii. (18, 175).

W Stanach Zjednoczonych Ameryki szacuje się, iż spastyczność dotyczy przynajmniej 500 000 osób (17). Dotychczas powstało jedynie kilka prac podejmujących problem częstości występowania spastyczności, czynników ryzyka jej rozwoju oraz jakości życia pacjentów (156). Praca Hudchitson i wsp. wnosi pewne dane a temat częstości występowania spastyczności. (81) Najczęstszą przyczyną spastyczności wśród 341 dzieci przebywających w klinikach Royal Children's Hospital w Melbourne były: mózgowo porażenie dziecięce (79%), uraz mózgu (6%), spina bifida (5%) i uraz rdzenia (2%).

Spastycznie wzmożone napięcie mięśniowe może być przyczyną różnych następstw czynnościowych takich jak oznaki dodatnie (nowe zaburzenia neurologiczne) lub oznaki ujemne (utrata występujących dotychczas prawidłowych odruchów neurologicznych). Do oznak dodatnich należą między innymi wzmożone odruchy

i napięcie mięśni oraz klonusy (120). Oznaki dodatnie łatwiej poddają się leczeniu i o nich właśnie traktuje poniższa praca. Tabela 1 przedstawia objawy zespołu uszkodzenia górnego neuronu ruchowego.

Tabela 1. Zespół uszkodzenia górnego neuronu ruchowego- cechy

(wg. Dromerick A. W. 2002) (47)

<b>Objawy dodatnie</b>	<b>Objawy ujemne</b>
Spastyczność	Oslabienie siły mięśniowej (porażenie, niedowład)
Objaw Babińskiego	Męczliwość
Wygórowane odruchy ścięgniaste	Brak koordynacji ruchów
Klonusy	Brak kontroli motorycznej
Reakcje stowarzyszone	
Współskurcze (ko-kontrakcja)	

Początkowo, spastyczność manifestuje się usztywnieniem mięśni i ich skróceniem. W tym okresie, mięśnie nadal ulegają rozciąganiu pod wpływem siły zewnętrznej. Nieprawidłowy, stały skurcz mięśni określany jest mianem przykurczu. Jeśli objawy mogą być zniesione pod wpływem działania siły zewnętrznej jest to przykurcz dynamiczny. W przypadku nie zastosowania odpowiedniego leczenia, włóknienie, a niekiedy również deformacje kostne prowadzą do zablokowania stawu i do trwałego przykurczu. Przywrócenie funkcji stawu w przypadku przykurczu strukturalnego (trwałego), możliwe jest tylko na drodze operacyjnej. Należy więc zapobiegać progresji przykurczu i dążyć do zachowania, w możliwie największym stopniu, sprawności objętych spastycznością mięśni.

Pod wpływem wygórowanego napięcia mięśni dochodzi do skrócenia ich anatomicznej długości, a w konsekwencji w pierwszym okresie do powstawania przykurczów dynamicznych w stawach. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach oraz w badaniach klinicznych u dzieci z MPD, wykazano zmniejszenie liczby sarkomerów mięśnia, (utrata elastyczności włókna mięśniowego) zarówno w tak zwanych „przykurczach wzrastania” (growth contractures), determinowanych szybszym

wzrostem kośćca niż mięśni, jak i w przykurczach wywołanych unieruchomieniem mięśnia w nieprawidłowo skróconej pozycji (26,179).

W niektórych badaniach nie stwierdzono wzmożonych odruchów ścięgniastych u pacjentów ze spastycznością, ze względu na trudności w klinicznym odróżnieniu hipertonii spowodowanej zmianami strukturalnymi w mięśniach, a hipertonią związaną ze wzmożeniem odruchów rozciągowych (127). Według Pandjana pewną rolę może odgrywać także obniżenie progu pobudliwości receptorów wrażliwych na rozciąganie. (132).

Obecnie uważa się, iż nadaktywność wrzecion mięśniowych nie jest jedyną przyczyną wzmożonego odruchu na rozciąganie. Sheean uważa, że to nieprawidłowe procesy aferentne w rdzeniu kręgowym odpowiadają za spastyczność (161). Wzmożony odruch na rozciąganie jest wynikiem: nadaktywności motoneuronów alfa, zmian we właściwościach błonowych tych komórek, zmniejszenia hamowania presynaptycznego Ia, zaburzonego hamowania z dróg eferentnych (włókna II), zaburzonego hamowania wzajemnego (reciprokalnego), zmniejszonej inhibicji zwrotnej (komórki Renshawa) lub nasilonej pobudliwości odruchu zginania (włókna III i IV). (163, 173).

Spastyczność współcześnie definiuje się jako zaburzenie czuciowo-ruchowe związane z odruchową odpowiedzią ruchową na bodźce czuciowe- skórne, proprioceptywne. (82, 127, 132, 134). W 2001 roku The USA National Institutes of Health opracował definicje spastyczności, dystonii i sztywności w celu klinicznego odróżnienia każdego rodzaju wzmożonego napięcia mięśniowego (134). Nadal jednak nie ma zgodności co do klasyfikacji ciężkości spastycznego napięcia mięśniowego. Różni autorzy odmiennie definiowali stopień spastyczności. Lundstrom i wsp. klasyfikowali spastyczność dużego stopnia jeśli wymagane było leczenie farmakologiczne i rehabilitacja (103), Barnes – w skali Ashworth'a na 2 lub więcej stopni (13), inni autorzy jeśli ograniczała aktywności życia codziennego lub powodowała ból.

W obrębie samych mięśni mogą powstać zmiany reologiczne tj. zanik, zwłóknienie przykurcz (114, 162, 199). Tardieu C. i wsp. wykazali, iż mięsień aby osiągnąć prawidłowy wzrost potrzebuje rozciągania przez kilka godzin dziennie (134). Prawidłowo rozwijające się dzieci rozciągają mięśnie w trakcie codziennej aktywności ruchowej jak zabawa, toaleta. Spastyczność powoduje także zmiany strukturalne we włóknach mięśniowych, polegające na ich skróceniu a w konsekwencji redukcji liczby sarkomerów. Pojawiają się także dodatkowe połączenia między włóknami aktywnymi

i miozyny (tixotropia), co powoduje krótkotrwałą i odwracalną pod wpływem powtarzanego rozciągania sztywność mięśnia. Zmiany długotrwałe powodują włóknienie mięśni, atrofię, a w końcu sztywność oraz przykurcz, niepoddający się leczeniu farmakologicznemu (98, 163).

Cosgrove i Grahame stwierdzili znaczne skrócenie brzośca mięśnia brzuchatego łydki oraz kompensacyjne wydłużenie ścięgna Achillesa u myszy z autosomalnie dziedzicznym zespołem spastycznym w porównaniu z parami zdrowych rówieśników. Te zmiany porównywalne są do zmian jakie obserwuje się u dzieci z MPD. Po podaniu BTX-A do mięśnia brzuchatego łydki myszy z zespołem spastycznym, autorzy zauważyli zbliżony do normalnego, wzrost długości brzośca tego mięśnia, aczkolwiek jednocześnie skrócenie długości ścięgna Achillesa (35).

Powyższe badania wykazują, iż zwiększone napięcie może prowadzić do ograniczenia wzrostu długości mięśnia i w konsekwencji do ograniczenia ruchomości stawów prowadząc do funkcjonalnych lub utrwalonych przykurczów, nieprawidłowych wzorców ułożenia kończyn oraz zaburzenia funkcji. W wyniku spastyczności również na poziomie struktury mięśnia dochodzi do zmian w postaci zmniejszenia liczby sarkomerów i przebudowy tkanki łącznej (24,179). Zmniejszenie napięcia spastycznego poprzez zastosowanie BTX-A, pozwala, czasowo na bierne i czynne rozciąganie, wydłużanie się mięśni i ich wzrost na długość.

Toksyna botulinowa typu A (BTX-A) została wprowadzona do leczenia dynamicznych obkurczeń mięśni u dzieci z mózgowym porażeniem (MPD), w drugiej połowie lat osiemdziesiątych. Od tego czasu ukazało się szereg prac wskazujących na korzystny wpływ BTX-A, w walce ze spastycznością u dzieci z MPD (26,27,28,33,34,37,55,66,80,86,89,90,91,118,119,123,149,169,177,178,184,189,193).

W oparciu o wyniki trójwymiarowej analizy chodu, Eames i współpracownicy, wykazali okresowe, statystycznie znamienne wydłużenie mięśnia brzuchatego łydki, które wynosiło średnio o 1.1% u dzieci z hemiplegią oraz 1.9% u dzieci z diplegią (48).

#### *Zaburzenia chodu.*

Prawidłowy chód wymaga fizjologicznego napięcia mięśniowego oraz pełnego zakresu ruchów biernych i czynnych we wszystkich stawach. Ograniczenie zakresu ruchów w płaszczyźnie strzałkowej może zaburzać czynne zgięcie podszwowe stopy podczas odbicia z palców lub w jej zgięciu grzbietowym podczas zwrotnej fazy chodu (120).

W przebiegu rozwoju dziecka z MPD, występuje wiele zaburzeń motorycznych, które podlegają zmianom co do jakości jak i ilości w miarę upływu czasu. Zaburzenia chodu można podzielić na pierwotne (konsekwencje uszkodzenia oun np.: spastyczność, zaburzenia równowagi, siły i selektywnej kontroli mięśniowej) oraz wtórne (np. przykurcze mięśniowe, deformacje kostno-stawowe). Wraz z dojrzewaniem dziecka z MPD, pojawiają się także mechanizmy kompensacyjne, co dodatkowo wzmacnia patologiczny chód (21).

Najczęściej w przypadku spastycznych porażań kończyn dolnych dochodzi do przykurczu zginaczy stopy na skutek spastyczności silnych mięśni łydki, a u dzieci z tetraparezą, niechodzących dodatkowo wskutek działania grawitacji (120). Ponieważ dzieci ze spastycznością kończyn dolnych nie mogą utrzymać równowagi na małej podstawie, jaką dają przywiedzione kolana, starają się powiększyć czworobok podparcia zginając i koślawie ustawiając kolana (101).

Kołysanie na boki podczas chodu u dzieci z MPD, jest związane ze spastycznością mięśni przywodzicieli i słabszymi odwodzicielami. Chód u dzieci z MPD może przedstawiać się jako zapadający, brodzący a w przypadku hemiparez koszący, asymetryczny z wydłużoną fazą wykroku i skróconą fazą podporu. Obciążanie stopy porażonej może przedstawiać się według wzorca „palce-palce”, „czasem cała stopa- czasem palce”, „pełne i stałe obciążenie całej stopy” oraz „pięta- stopa-palce”(105,194).

Rodda i Graham (147), analizując zaburzenia wzorca chodu w zespołach obustronnych podzielili je na 5 podstawowych grup:

I grupa- Prawdziwe końskostopie- końskie ustawienie stopy w czasie fazy jednostronnego podporu. Brak etapów przetaczania stopy, stawy kolanowe i biodrowe wyprostowane. Obserwowane opadanie stopy w fazie przenoszenia. W badaniach EMG w typie pierwszym obserwowana przedwczesna aktywacja mięśnia brzuchatego łydki (GSC, gastrocnemius), w fazie przyjęcia ciężaru ciała lub wczesnej fazie jednostronnego podporu. W badaniu napięcia mięśniowego wyraźna spastyczność w mięśniu GSC oraz w mięśniu płaszczkowatym (SOL, soleus). Leczenie prawdziwego końskostopia powinno być wspomagane za pomocą ortezy typu AFO (ankle foot-orthosis.). Od 18 miesiąca życia można także podawać BTX-A do mięśni spastycznych.

II grupa- Trójzgięcie. Wzorzec I jest w większości przypadków dzieci z MPD przejściowym i może nastąpić progresja objawów do wzorca II, w którym oprócz

spastyczności mięśnia trójgłowego łydki (TS, triceps surae), występuje spastyczność zginaczy stawu kolanowego i biodrowego. W fazie jednostronnego podporu stopa w ustawieniu końskim, a staw kolanowy i biodrowy początkowo zgięte w etapie tej fazy, prostują się pod jej koniec, ale niecałkowicie. Występuje przodopochylenie miednicy z następowym pogłębieniem lordozy lędźwiowej. W fazie przenoszenia obserwowana jest także nadmierna aktywność mięśnia prostego uda (RF, rectus femoris) z następowym usztywnieniem stawu kolanowego. W przypadku trójzgięcia terapia BTX-A powinna obejmować mięśnie: GSC, półbłoniasty (SM, semimembranosus), półścięgnisty (ST, semitendinosus), smukły (GR, gracilis), biodrowo-lędźwiowy (ILP, iliopsoas) oraz RF.

Konsekwencją dalszą spastyczności u dzieci w tym typie mogą stanowić utrwalone przykurcze na poziomie stawu skokowego górnego i/lub kolanowego, w których stosuje się redresje gipsowe. Wskazane są także ortezy redresujące na całą kończynę dolną na noc, a w ciągu dnia AFO. W przypadku przykurczy utrwalonych i deformacji kostnych zalecane zabiegi operacyjne.

III grupa- Pozorne końskostopie. W miarę wzrastania dziecka, zwiększenia masy ciała zmniejsza się końskie ustawienie stopy, a pogłębia się zgięcie w stawie kolanowym i biodrowym. Dzieci nadal chodzą na palcach, ale kąt zgięcia grzbietowego w stawie skokowym jest bliski 0 stopni. Podobnie jak w grupie II występują często usztywnienia stawu kolanowego. Terapia za pomocą BTX-A, przebiega podobnie jak grupie II, ale nie należy stosować iniekcji do mięśnia płaszczkowatego aby nie spowodować zaburzenia mechanizmu ZP-WK ( zgięcie podeszwowe, wyprost kolana) i rozwoju chodu kucznego (147). Terapia powinna skupiać się na mięśniach proksymalnych.

IV grupa- Chód kuczny charakteryzuje się nadmiernym zgięciem grzbietowym w stawie skokowym górnym (stopa piętowa) oraz nadmiernym zgięciem w stawie kolanowym i biodrowym. Najczęściej wzorzec ten występuje w diplegii oraz tetraplegii. Często spowodowany osłabieniem mięśnia płaszczkowatego wskutek stosowania BTX-A lub nieprawidłowego zaopatrzenia ortopedycznego, zabiegów operacyjnych (21). Niewydolny mechanizm ZP-WK powoduje znaczne przeciążenie mięśni prostowników stawu kolanowego i biodrowego. Wzrost masy ciała z wiekiem u dzieci oraz zwiększone zgięcie w stawach, spowodowane niewystarczającą siłą mięśni prostowników, prowadzą do zwiększenia momentu sił zginających te stawy. Mięśnie ST i SM działają bardziej jako zginacze stawu kolanowego niż jako prostowniki stawu

biodrowego. Chód dziecka staje się niewydolny energetycznie, a przeciążenie mięśnia czworogłowego może prowadzić do wysokiego ustawienia rzepki w konsekwencji także do złamań rzepki lub awulsyjnych złamań guzowatości piszczeli (59). W grupie IV najczęściej istnieje konieczność stosowania ortez typu GAFO ( Ground reaction AFO) oraz leczenia operacyjnego.

V grupa- Zaburzenia wzorca chodu nie zawsze o charakterze symetrycznym. W tej grupie często obserwuje się kombinację wyżej wymienionych wzorców chodu.

Klasyfikacja Rodda i Grahama dotyczy opisu wzorca chodu jedynie w płaszczyźnie strzałkowej. W analizie chodu w płaszczyźnie czołowej i złożonej obserwuje się często przywiedzenie z rotacją wewnętrzną w stawie biodrowym. Konsekwencją takiego ułożenia kończyny dolnej stają się deformacje kości np. antetorsja lub ustawienie koślawe szyjki kości udowej oraz zewnętrzna rotacja kości piszczelowych. Występują także liczne deformacje stóp o charakterze progresywnym. U małych dzieci występuje obniżenie łuku podłużnego i/lub poprzecznego z podwichnięciem w stawie skokowym przednim. Z upływem czasu dochodzi deformacja ta nasila się prowadząc do pełnej niestabilności czemu towarzyszy uniesienie guza piętowego i koślawe ustawienie kości piętowej. Deformacja ta wymaga stosowania ortez, wkładek ortopedycznych podnoszących śródstopie oraz niejednokrotnie zabiegów chirurgicznych.

Większość procedur terapeutycznych kładzie nacisk przede wszystkim na funkcje ruchowe, natomiast proprioceptywne aspekty są pomijane lub traktowane drugoplanowo. Pobudzenie neuronów kory ruchowej rozpoczyna fazę wykonywania ruchu dowolnego. Ta końcowa faza sterowania nerwowego ruchem dowolnym jest efektem złożonego procesu obejmującego wzajemne oddziaływanie impulsów zstępujących i wstępujących, tworzących wiele pętli czynnościowych (96)

Jak stwierdzono pacjenci ze spastycznym porażeniem mięśni są nadwrażliwi na bodźce docierające z zewnątrz, również z podłoża po którym się poruszają.

W badaniach nad wpływem czucia skórniego na czynność chodzenia, M. McDonnell wykazał, iż nawet w przypadku osób zdrowych utrata czucia skórniego może być przyczyną deficytów chodu. W przebiegu porażień spastycznych bodźce przekazywane z receptorów w skórze stopy, powodują narastanie spastyczności podczas chodu po trudnym podłożu (115).

Większość twórców neurorozwojowych metod postępowania rehabilitacyjnego nie zaleca stosowania ćwiczeń wzmacniających gdyż zwiększony wysiłek może

powodować wzrost spastyczności. Badania przeprowadzone przez E. G. Fowlera nad wpływem ćwiczeń wzmacniających na spastyczność u dzieci z MPD, wykazały iż stosowanie tych ćwiczeń nie zwiększyło jednak stopnia spastyczności (56). Badaniu jednak poddano jedynie 24 pacjentów, tak więc trudno nazwać uzyskane wyniki istotnymi.

Zaburzenia chodu u dzieci są konsekwencją zaburzeń napięcia mięśniowego od samego początku rozwoju lokomocji. Liczne zaburzenia motoryczne już w okresie noworodkowym i niemowlęcym rzutują na rozwój postawy ciała dziecka, przemieszczanie się i chód. Dzieci z MPD najczęściej poddawane są intensywnej rehabilitacji w 1 roku życia, a leczenie za pomocą BTX-A, możliwe jest po 18 miesiącu życia dziecka (66). Leczenie zachowawcze powinno się stosować możliwie jak najdłużej. W przypadku gdy niezbędnym w celu poprawy lub utrzymania wzorca chodu staje się zabieg operacyjny, wiek 8-10 roku życia wydaje się stanowić optymalny czas zabiegu (87).

#### *Mobilność i funkcja w spastyczności*

Spastyczność w znacznym stopniu może utrudniać wykonywanie nawet podstawowych czynności życia codziennego jak higiena osobista czy ubieranie się. Nadmierne napięcie mięśniowe może również utrudniać lub uniemożliwiać przemieszczanie się ( z łóżka na wózek, z wózka na krzesło itd.). Jeśli spastyczność utrzymuje się długo dochodzi do powstania utrwalonego przykurczu ograniczającego samodzielność. U dzieci z MPD spastyczność jest jednym z licznych objawów uszkodzenia ośrodkowego wpływających na stan funkcjonalny dziecka. Towarzyszące objawy t.j. osłabienie siły mięśniowej, nieprawidłowości w poczuciu równowagi, zaburzenia kontroli ruchowej, deficyty czuciowe i umysłowe wiążą się dodatkowo z dużymi problemami ruchowymi.

Według klasycznej definicji Lance'a spastyczność jest to zaburzenie ruchowe, charakteryzujące się wzmożeniem tonicznych odruchów na rozciąganie w zależności od szybkości rozciągania, co wynika z odhamowania odruchu rozciągowego jako składowej uszkodzenia motoneuronów na wyższym poziomie (199).

U podłoża spastyczności leży zaburzenie równowagi pomiędzy mechanizmami pobudzającymi i hamującymi w regulacji motoneuronów alfa i gamma rdzenia kręgowego (93). Do tej definicji Young dodaje określenie niedowładu spastycznego (spastic paresis) z tzw. objawami dodatnimi: wygórowaniem odruchów ścięgnistych,



odruchami patologicznymi, klonusami, nadpobudliwością autonomiczną oraz objawami ujemnymi jak niedowład mięśni (146).

Patofizjologia spastyczności jest złożonym zjawiskiem, nadal będącym przedmiotem licznych badań. (161)

Spastyczność oraz inne cechy uszkodzenia górnego neuronu ruchowego powstają w wyniku przerwania zstępujących szlaków odpowiedzialnych za kontrolę motoryczną. Drogi te kontrolują proprioceptywne, skórne i nocyceptywne odruchy rdzeniowe (132). Zaobserwowano, że spastyczność jest zjawiskiem, w którym odruch na rozciąganie, będący w prawidłowych warunkach „utajony”, może stać się „jawnym”(82).

W badaniach nad patofizjologią zjawiska spastyczności wiele prac, w tym badania na zwierzętach, jednoznacznie wskazują na istotną rolę dodatkowych dróg nerwowych biegnących w bliskim sąsiedztwie drogi korowo-rdzeniowej (49, 122).

Współcześnie spastyczność definiuje się jako jedną z kilku postaci zaburzeń napięcia mięśniowego, wynikającą z uszkodzenia dróg leżących w pobliżu drogi korowo-rdzeniowej (122, 161).

Włókna szlaku piramidowego rozpoczynają się w komórkach piramidowych, położonych w górnej części zakrętu przedśrodkowego (*gyrus precentralis*) oraz przedniej (czołowej) części płacika okołosrodkowego (*lobulus paracentralis*) w płacie czołowym. Włókna kontrolujące funkcje ruchowe rdzenia kręgowego rozpoczynają się głównie w zakręcie przedśrodkowym (pole nr 4 Brodmanna) oraz przedruchowej korze (pole nr 6 Brodmanna). Wiadomo także, że w bliskim sąsiedztwie dróg piramidowych biegną inne włókna wychodzące głównie z obszarów kory mózgu pola nr 6 według Brodmanna, których uszkodzenie powoduje powstanie spastyczności (161,163). Spastyczność może wynikać więc nie tylko z „czystego” uszkodzenia drogi piramidowej, lecz uważa się, że do powstania spastyczności przyczynia się także uszkodzenie włókien okołopiramidowych (186).

Do najważniejszych mechanizmów nadrdzeniowych należy hamująca grzbietowa droga siatkowato-rdzeniowa, biegnąca w sznurach bocznych rdzenia oraz pobudzająca brzuszno-przyśrodkowa droga siatkowato-rdzeniowa, biegnąca w sznurach przednich rdzenia oraz pobudzająca droga przedsionkowo- rdzeniowa. Niemniej ważną rolę odgrywają mechanizmy segmentalne na poziomie rdzenia z licznymi neuronami wstawkowymi (interneuronami) oraz zmiany w samych mięśniach (49). Również pojawiają się doniesienia w zakresie badań genetycznych w spastyczności. Oznaczono

białko spastyne, należąca do grupy ATPaz. Gen kodujący spastyne, SPG4 ulega mutacji w ok. 40% przypadków dziedzicznej spastycznej paraplegii (152). Prowadzone obecnie badania mają na celu określenie zależności pomiędzy występowaniem spastyczności a mutacjami w genie kodującym spastyne.

Napięcie mięśniowe regulowane jest przez ośrodki rdzeniowe i nadrdzeniowe.

Do najważniejszych należą:

- interneurony presynaptyczne hamujące akso-aksonalne na zakończeniach Ia (GABA-ergiczne), które są pod kontrolą dróg zstępujących z ośrodków nadrdzeniowych.
- interneurony hamujące unerwienia wzajemnie recyprokalnego na zakończeniach Ia (neurotransmitter-glicyna) - ich uszkodzenie powoduje zaburzenie synchronicznej pracy agonistów i antagonistów, co manifestuje się zjawiskiem tzw. ko-kontrakcji (co-contraction) mięśnia antagonisty zamiast jego rozkurczu lub nadmiernym osłabieniem mięśnia antagonisty (np. wzrost aktywności m. trójgłowego łydki powoduje nadmierne osłabienie m. piszczelowego przedniego), zależnie od miejsca uszkodzenia.
- komórki Renshaw tzw. hamowania nawracającego (neurotransmitter- glicyna), powodujące zwrotne hamowanie zarówno zakończeń Ia jak i motoneuronów  $\alpha$ .

Wypadnięcie funkcji interneuronów hamujących (dezyhibicja) np. pod wpływem utraty ich kontroli przez ośrodki nadrdzeniowe może doprowadzić do nadpobudliwości motoneuronów rdzenia, a w konsekwencji do wzrostu napięcia mięśni.

Spastyczność jest jednym z podstawowych objawów zaburzających funkcje i utrudniających rozwój prawidłowych wzorców ruchowych. Ma to szczególne znaczenie u tych dzieci, u których niedowład ma stosunkowo nieduże nasilenie i zmniejszenie spastyczności w znacznym stopniu mogłoby poprawić funkcję np. chodu. Z drugiej zaś strony, jest objawem dzięki któremu dziecko może się poruszać. W pierwszych dniach po uszkodzeniu napięcie mięśniowe jest obniżone.

Pewne znaczenie w rozwoju spastyczności mają wewnętrzne mechaniczne właściwości mięśni, zmieniające się pod wpływem długotrwałego wzrostu napięcia i powodujące powstawanie trwałych przykurczów (29,126). Naturalnym bodźcem pobudzającym wzrost mięśni jest ich rozciąganie np. w czasie chodzenia. Według badań długotrwałe patologiczne napięcie mięśnia ma niekorzystny wpływ na jego wzrost, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia jego masy i długości oraz rozwoju utrwalonych przykurczów, a także wtórnych deformacji kostno- stawowych

(29,125,149). Podanie BTX-A do mięśnia powoduje jego rozluźnienie tym samym zwiększa jego rozciągliwość pobudzając do wzrostu.

Potencjalna rola BTX-A, polega nie tylko na prostym zmniejszeniu napięcia ostrzykiwanych mięśni, ale także na przywróceniu równowagi pomiędzy agonistami i antagonistami, a w połączeniu z rehabilitacją na zapewnieniu warunków rozciągania mięśnia potrzebnych do prawidłowego wzrostu mięśni. Zmniejszenie spastyczności szczególnie ważne u dzieci z MPD, ma na celu przywrócenie harmonijnej pracy mięśni, co oznacza przywrócenie zaburzonej funkcji oraz prawidłowy rozwój mięśni i stawów.

### *Obraz najczęstszych zniekształceń i dysfunkcji w obrębie kończyn dolnych*

W obrazie klinicznym u dzieci ze spastycznym porażeniem kończyn dolnych najczęściej występujące przykurcze, w kolejności ich występowania to: końskie ustawienie stóp, przykurcze zgięciowe w stawach kolanowych, końsko-szpotawe ustawienie stóp, przykurcze przywiedzeniowe i zgięciowe w stawach biodrowych. .

W wyniku obkurczenia mięśnia brzuchatego łydki dochodzi najczęściej do podeszwowego ustawienia stopy określanego „końskim” lub końsko-szpotawym w przypadku znacznego obkurczenia brzośca przyśrodkowego tego mięśnia. W wyniku powyższych zmian dochodzi do ograniczenia zgięcia grzbietowego stopy a w konsekwencji upośledzenia w mniejszym lub większym stopniu chodu.

W przypadku spastyczności mięśni łydki, zgięcie grzbietowe stopy może być niemożliwe z powodu przewagi aktywności skurczowej mięśnia dwugłowego nad mięśniem piszczelowym tylnym. Prawidłowy sposób chodzenia, ze stopniowym unoszeniem pięty, zostaje zastąpiony przez chodzenie na palcach. To utrudnia zachowanie równowagi i wywiera nadmierny nacisk na przodostopie. Jeśli nieprawidłowość występuje jednostronnie, może prowadzić do zachwiania równowagi ułożenia miednicy, a w efekcie, do uszkodzenia stawów biodrowych i skrzywienia kręgosłupa.

Przykurcz zgięciowy w stawach kolanowych wynika ze znacznej przewagi napięcia tylnej grupy mięśni kulszowo- goleniowych w stosunku do prostowników goleni.

Tylko w bardzo rzadkich przypadkach nieprawidłowa postawa czy deformacje dotyczą wyłącznie jednego stawu. Grupa spastycznych mięśni ze słabszymi antagonistami nie może być rozpatrywana oddzielnie w leczeniu zachowawczym

i chirurgicznym. Nieprawidłowy wzrost mięśni przy prawidłowym wzroście kości powoduje ograniczenie ruchomości w stawach, niestabilność stawów, rozwój deformacji kostno-stawowych prowadzących do zmian degeneracyjno- wytwórczych (67).

### **3. Sposoby leczenia spastyczności.**

Zespół różnorodnych objawów jaki stanowi mózgowe porażenie dziecięce wymaga interdyscyplinarnego leczenia. W terapii dzieci z MPD grupa specjalistów powinna składać się z neurologów, ortopedów, specjalistów rehabilitacji, fizjoterapeutów, terapeutów zajęciowych, psychologów, logopedów, ortodontów i nauczycieli.

Plan leczenia spastyczności ustala się po wykluczeniu chorób związanych ze spastycznością i powinien w pierwszej kolejności opierać się na metodach zachowawczych.

Dotychczasowe metody lub środki stosowane w leczeniu, kontroli lub hamowaniu spastyczności u dzieci z MPD obejmują:

1. Działania Fizjoterapeutyczne
2. Działania Fizykoterapeutyczne
3. Leki o działaniu ogólnym lub miejscowym
4. Zabiegi ortopedyczne
5. Interwencje neurochirurgiczne
6. Dodatkowe elementy zwalczania spastyczności ( biofeedback, hipoterapia, dogoterapia, Trening autogenny Schulza).

#### *Fizjoterapeutyczne aspekty postępowania*

W przypadku spastyczności u dzieci z MPD zalecane jest możliwie jak najwcześniejsze stosowanie kinezyterapii której celem jest przyspieszenie procesów kompensacji, zapobieganie wykształceniu się wadliwych stereotypów ruchowych, przeciwdziałanie powstawaniu wtórnych zmian ze strony układu mięśniowo-więzadłowo-kostnego.

Przy pomocy ćwiczeń zwiększających zakres ruchu można na nowo ustalić wrzecionka mięśniowe i zahamować czynność doprowadzających włókien Ia (120).

Zaleca się także stosowanie ćwiczeń synergistycznych i kontralateralnych normalizujących napięcie mięśni porażonych według koncepcjach NDT( ang. *Neurodevelopmental Treatment*) i PNF ( ang.*Proprioceptive Neuromuscular Facilitation*). W miarę powrotu skurczu czynnego wprowadza się ćwiczenia czynne wspomagane. Tempo ćwiczeń powinno być umiarkowane oraz rytmiczne (177). Bardzo pomocną techniką w zwalczaniu spastyczności pochodzenia ośrodkowego jest poizometryczna relaksacja, metoda NDT i PNF.

U dzieci z MPD typu spastycznego kinezyterapia powinna obejmować:

- ułożenia korekcyjne zapobiegające przykurczom i zniekształceniom powstającym w następstwie zmienionego rozkładu napięcia mięśni,
- ćwiczenia zwiększające zakres ruchu i kształtujące właściwe proporcje sił między antagonistycznie działającymi mięśniami, postępowanie zmierzające do kształtowania funkcji ruchowych i psychicznych zgodnie z zasadami rozwoju dziecka.
- "łuski" i gipsowania - utrzymanie przez dłuższy czas mięśnia w stanie rozciągnięcia powoduje zahamowanie odpowiedzi statycznej i zmniejsza tym samym nasilenie spastyczności.

*Metody i techniki usprawniania dzieci z mózgowym porażeniem (MPD).*

Wyrównywanie zaburzeń psychoruchowych w kinezyterapii dzieci z MPD. osiąga się przez stopniowe eliminowanie przetrwałych patologicznych odruchów. Usprawnianie jest tu zgodne z naturalną sekwencją rozwoju ruchowego dziecka.

W rehabilitacji dzieci stosuje się wiele metod : B.K. Bobathów- NDT, PNF, J.S. Brunnstrom, G. Domana, Peto, Phelps, M. Rood, V. Wojty, Integracji sensorycznej (185).

Najczęściej stosowaną metodą usprawniania jest metoda NDT- Bobath ( ang. *Neurodevelopmental Treatment*), oparta na idei neurorozwojowego podejścia terapeutycznego. Postępowanie rehabilitacyjne tą metodą ma na celu wyhamowanie nieprawidłowych wzorców postawy i ruchu z równoczesnym stymulowaniem rozwoju normalnych reakcji ruchowych poprzez odpowiednie techniki ćwiczeń (60). Podstawowym sposobem działania jest praca nad „punktami kluczowymi” – odcinkami ciała odpowiedzialnymi za układ poszczególnych segmentów ciała względem siebie, oddziałujących na jakość wzorców ruchowych. Karel i Berta Bobath podkreślali znaczenie normalizacji napięcia mięśniowego jako warunku niezbędnego dla uzyskania

prawidłowej aktywności ruchowej oraz bardzo indywidualne podejście do procesu usprawniania (142).

Obecnie w koncepcji NDT immanentnie uznaje się terapię funkcjonalną, kładącą nacisk na ćwiczenie aktywności funkcjonalnej dzieci z MPD (88, 142). Aby ocenić możliwości funkcjonalne dziecka stosuje się skalę GMFCS (*Gross Motor Function Classification System*) – System Klasyfikacji Dużej Motoryki.

Według Kraft'a istnieje pięć kategorii zachowawczego, nie farmakologicznego i nie chirurgicznego postępowania w leczeniu dysfunkcji motorycznych w spastyczności:

1. Torowanie ruchu (metody proprioceptywne, *ang. facilitation techniques*, podejście neurorozwojowe)
2. Tradycyjna rehabilitacja (rozciąganie *ang. stretching*, wzmacnianie mięśni, itp.)
3. Biofeedback
4. Stymulacja elektryczna lub inne działania fizykoterapeutyczne
5. Ortezy (splinty lub gipsy)

W aspekcie niniejszej pracy za rehabilitację klasyczną- tradycyjną przyjęto: ćwiczenia biernego rozciągania mięśni, a w przypadku ruchów czynnych wprowadzanie ćwiczeń czynnych wspomaganych oraz czynnych w odciążeniu i z oporem.

#### *Postępowanie chirurgiczne w spastyczności.*

Leczenie chirurgiczne znajduje zastosowanie w przypadkach odpornej, przewlekłej spastyczności i jej powikłań. Zabiegi chirurgiczne przeprowadza się w przypadkach braku odpowiedzi na leczenie zachowawcze ( najczęściej stosowane w przypadku braku szansy na uzyskanie poprawy czynnościowej). Wśród nich wyróżnia się:

- Korekcyjne zabiegi ortopedyczne w obrębie kończyn dolnych.
- Korekcyjne operacje ortopedyczne
- Zabiegi na układzie ścięgnisto- mięśniowym

Według współczesnych poglądów zabiegi operacyjne powinno wykonywać się nie wcześniej niż po 7-8 roku życia, kiedy wykształci się już dojrzały, ostateczny wzorzec chodu, a do tego czasu należy dziecko poddawać intensywnej fizjoterapii, rozciągać mięśnie, pobudzając je do normalnego wzrostu (10,90,117,154,198).

Do stosowanych zabiegów neurochirurgicznych w leczeniu spastyczności należą:

- Rhizotomia całkowita lub selektywna. Obecnie nie stosuje się tego typu zabiegów ze względu na poważne powikłania oraz możliwość zastosowania innych metod (163).
- elektrostymulacja (na poziomie rdzenia, mózdzku, mózgu)
- neurotomia obwodowa
- DREZ-tomia (microsurgical Dorsal Root Entry Zone lesions).

W porażonych kończynach dolnych dochodzi do powstawania przykurczów i zniekształceń będących następstwem braku równowagi mięśniowej. Prawidłowo prowadzone leczenie jest w stanie zapobiec ich powstawaniu, poprzez stosowanie takich elementów pomocniczych jak łuski, szyny, ortezy (120).

Należy podkreślić, iż bierne uzyskanie korekcji w wyniku gipsowania, łuskowania, musi być skojarzone z kompleksową rehabilitacją, utrwalającą prawidłowe ustawienie kończyny dolnej.

#### *Leczenie farmakologiczne spastyczności*

Farmakologiczna regulacja napięcia mięśniowego, nawet przejściowa, może mieć duże znaczenie w procesie usprawniania dzieci z MPD, ułatwia im bowiem nabywanie prawidłowych wzorców ruchów i wykonywanie prostych codziennych czynności.

#### *Leki przeciwspastyczne stosowane ogólnie.*

Preparaty zawarte w tej grupie wpływają na zmniejszenie wrażliwości układu nerwowego na bodźce, a zwłaszcza osłabienie pobudzenia ruchowego włókien gamma, co prowadzi do zmniejszenia napięcia mięśni prążkowanych. Każdy z tych leków może być stosowany w monoterapii lub jako element leczenia skojarzonego. Leki tej grupy określane są mianem miorelaksantów (7,120). Do leków najczęściej stosowanych zalicza się:

Baklofen (Lioresal); przypisuje się mu główną rolę w hamowaniu presynaptycznym. Jego działanie rozluźniające polega na zmniejszeniu aktywności eferentnego układu gamma, nie zmniejszając przy tym przewodnictwa nerwowo-mięśniowego płytki motorycznej i wrażliwości zakończeń czuciowych wrzecion mięśniowych. Stanowi lek z wyboru w leczeniu spastyczności pochodzenia rdzeniowego.

Diazepam jest pochodną benzodiazepiny. Wykazuje działanie uspokajające, przeciwlękowe, przeciwdrgawkowe. Zmniejsza napięcie mięśni szkieletowych. Ma on zastosowanie zwłaszcza u chorych ze spastycznością, pochodzenia rdzeniowego. Stosowany jest w preparatach Diazepam, Relanium, Sadepan. Do działań niepożądanych diazepamu należą: nadmierne uspokojenie polekowe- sedacja, uzależnienie oraz zaburzenia czynności poznawczych.

Dantrolen (Dantrium) wpływa rozluźniająco na mięśnie szkieletowe, poprzez hamowanie uwalniania jonów wapniowych z siateczki sarkoplazmatycznej. W ten sposób przeciwdziała nadmiernej kurczliwości mięśni. Może powodować przejściową, senność, zawroty głowy, przy długotrwałym leczeniu- zaburzenia ze strony układu pokarmowego. Stosowany doustnie w dawkach 100 — 400 mg na dobę.

Wartość doustnych leków przeciwspastycznych zmniejsza się w czasie długotrwałego stosowania. Po kilku miesiącach stosowania spada skuteczność leku i należy stopniowo zwiększać dawkę.

*Substancje farmakologiczne stosowane miejscowo na rdzeń kręgowy, korzenie nerwowe, punkty motoryczne.*

*Baklofen podawany dokanałowo*

Stosowanie ciągłej infuzji baklofenu (ang. *intrathecal baclofen therapy ITB*) do przestrzeni podpajęczynówkowej, umożliwia bezpośrednie uzyskiwanie jego wysokich stężeń w obrębie rdzenia kręgowego, co pozwala na niemal 100-krotnie zmniejszenie dawek w porównaniu z doustną drogą podania. (176, 181,183)

Wykazano, iż podawanie tego leku dokanałowo jest bezpieczne i skuteczne u chorych z ciężką spastycznością mięśni pochodzenia rdzeniowego i mózgowego. W warstwie tłuszczowej powłok brzusznych umieszcza się pompę, od której w kierunku grzbietowym biegnie dren do przestrzeni podpajęczynówkowej kanału kręgowego . Minimalne dawki baklofenu, które tą drogą wstrzykuje się, powodują zmniejszenie napięcia mięśniowego. Korzystne działanie dokanałowego baklofenu utrzymuje się w zależności od dawkowania od kilku tygodni do kilku miesięcy. Ciągły wlew leku prowadzi jednak ostatecznie u większości chorych do wtórnej oporności. W trakcie dokanałowego podawania baklofenu niepożądane działania ogólnoustrojowe występują rzadko ale mogą być drastyczne w skutkach np. ciężkie zaburzenia oddychania, niedociśnienie ortostatyczne (7, 163).



### *Nastrzyknięcia punktów motorycznych*

Leki podawane miejscowo do mięśni takie jak alkohol, fenol, toksyna botulinowa typu A (BTX-A) w obszarze rozgałęzienia zakończeń nerwów ruchowych.

Leczenie fenolem i alkoholem zostało wyparte leczeniem BTX-A, gdyż miały one poważne wady tj: duża bolesność i martwica mięśnia w miejscu wstrzyknięcia.

Większość z dotychczas stosowanych leków obniżających napięcie mięśniowe cechuje stosunkowo niewielka skuteczność oraz występowanie licznych objawów ubocznych, komplikujących proces leczenia (osłabienie siły mięśniowej, nadmierne działanie sedatywne, senność, apatia, nudności, wymioty, biegunka, agranulocytoza, hepatotoksyczność, a nawet depresja ośrodka oddechowego. Przykładowo benzodiazepiny, sprzyjać mogą występowaniu napadów padaczkowych (baklofen), a niektóre są bardzo hepatotoksyczne (dantrolen). Wymienione objawy uboczne uzasadniają potrzebę leczenia miejscowego spastyczności. Dlatego też najlepszym lekiem z wyboru jest stosowanie Toksyny botulinowej (BTX).

Należy jednak wyraźnie podkreślić, iż podstawą sukcesu terapii spastyczności przy pomocy BTX jest intensywna i systematyczna fizjoterapia (8, 95, 108).

#### **4. Mechanizm działania Toksyny botulinowej (BTX, botulinum toxin)**

Mechanizm działania Toksyny botulinowej (BTX, botulinum toxin), polega na zmniejszeniu patologicznego napięcia mięśni, poprzez hamowanie uwalniania Ach z zakończeń presynaptycznych w obrębie obwodowego układu nerwowego, a w konsekwencji zablokowaniu transmisji w płycie nerwowo-mięśniowej. Unikalny sposób działania leku polega na częściowej, zależnej od dawki chemicznej denerwacji mięśni. Mechanizm działania leku umożliwia zastosowanie miejscowych iniekcji domięśniowych BTXA w leczeniu objawowym różnych stanów nadmiernego napięcia mięśniowego. Ostrzykiwanie BTX-A powoduje czasowe ustąpienie objawów nadmiernego napięcia mięśni, stanowiąc cenny element wspomagania fizjoterapii. Nie wydaje się jednak stanowić skutecznej terapii w badaniach nad efektami odległymi.

Dominujące objawy to upośledzenie transmisji w obrębie synapsy nerwowo-mięśniowej, jednak zahamowaniu ulega także uwalnianie Ach z zakończeń włókien przedzwojowych i zazwojowych w autonomicznym układzie nerwowym.

Objawy kliniczne są wynikiem działania BTX na wszystkie wyżej wymienione elementy obwodowego układu nerwowego i obejmują: osłabienie mięśni porzecznie prążkowanych prowadzące do diplopii, dysartrii, dysfagii, niewydolności oddechowej i porażień kończyn. Objawy autonomiczne obejmują suchość śluzówek jamy ustnej i gardła, porażenie akomodacji, ortostatyczne spadki ciśnienia krwi, porażenie perystaltyki jelit, zatrzymanie moczu.

O ile technologia wytwarzania toksyny botulinowej opanowana została wcześniej to sam mechanizm działania dokładnie poznano dopiero po jej zastosowaniu w warunkach klinicznych.

#### *Budowa molekularna toksyny botulinowej*

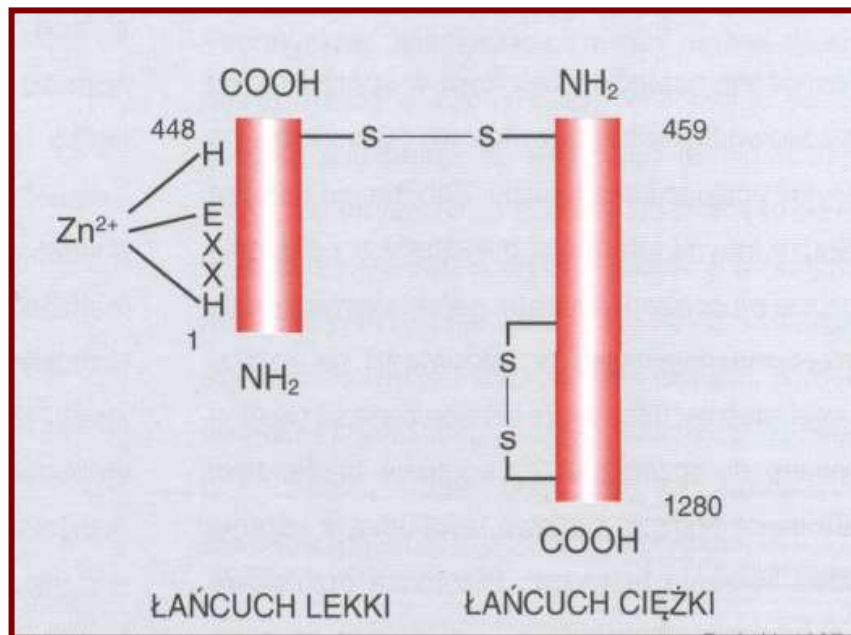
Toksyna botulinowa, znana powszechnie jako jad kiełbasiany, uważana jest za najsilniejszą toksynę pochodzenia bakteryjnego. Toksyna botulinowa (BTX), wytwarzana jest przez kilka szczepów bakterii. Każdy szczep Gram (+) laseczek jadu kiełbasianego *Clostridium botulinum* wytwarza odmienny antygenowo typ: A, B, C1, C2, D, E, F i G. Poszczególne typy różnią się punktem uchwytu oraz mechanizmem działania. Obecnie stosuje się w celach terapeutycznych BTX typ A, a w przypadku oporności na ten typ można zastąpić typem B (BTX-B).

Cząsteczki wszystkich typów BTX są polipeptydami o znanej sekwencji aminokwasów, składającymi się z dwóch łańcuchów lekkiego i ciężkiego połączonych przez mostki dwusiarczkowe i atomu Zn związanego z łańcuchem lekkim. Łańcuch ciężki o ciężarze 100 kDa łączy się z błoną komórkową oraz łańcuch lekki o ciężarze 50 kDa .

Cząsteczki BTX występują w połączeniu z białkiem nie wykazującym działania toksycznego. W przypadku BTX typu C, E, i F białko to jest hemaglutamina.

Ta dodatkowa cząsteczka białka stabilizuje cząsteczkę toksyny, chroni ją przed degradacją enzymatyczną w przewodzie pokarmowym i zwiększa absorpcję do krwi. Budowę cząsteczki BTX-A przedstawia rycina 1.

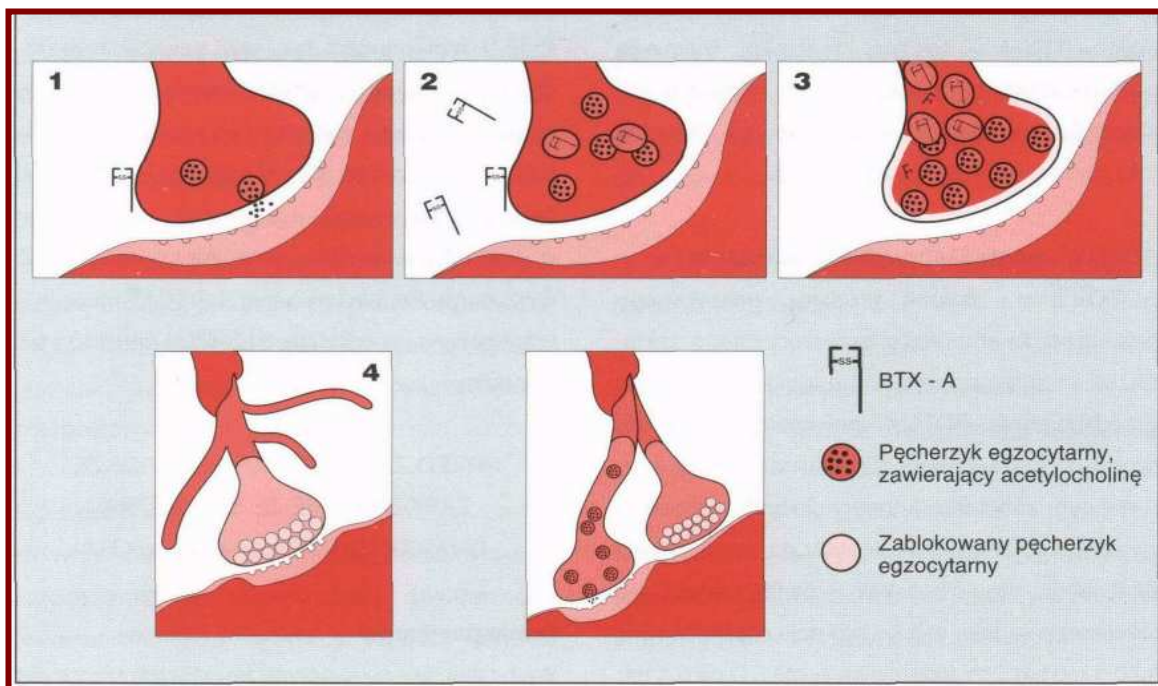
Rycina 1. Budowa cząsteczki BTX-A (wg Alderson K.( 3).



Do celów leczniczych wykorzystuje się BTX typu A, aczkolwiek stosuje się coraz częściej próby podawania BTX typu B, C, E i F (4,64). Toksyna botulinowa typu B jest obecnie stosowana w postaci preparatu Myobloc lub NeuroBloc, aczkolwiek jak podają najnowsze doniesienia czas działania BTX-B jest krótszy od czasu działania BTX-A, a efekt obniżenia napięcia mięśni mniejszy od BTX typu A, C i F (4,123).

Działanie BTX-A polega na hamowaniu wydzielania Ach z zakończeń presynaptycznych w obrębie obwodowego układu nerwowego, a w konsekwencji do zablokowania transmisji w złączy nerwowo- mięśniowym. Najważniejszym z klinicznego punktu widzenia jest działanie w synapsie nerwowo- mięśniowej, którego mechanizm obejmuje trzy fazy: wiązanie, internalizację, zahamowanie wydzielania Ach.

Rycina 2. Mechanizm działania BTX-A w zakończeniu presynaptycznym obwodowego układu nerwowego wg Alderson K (3).



**Wiązanie-** Po wstrzyknięciu domięśniowym, BTX-A łączy się za pośrednictwem łańcucha ciężkiego z cholinergicznymi zakończeniami presynaptycznymi (ryc. 2)

W obrębie złącza nerwowo-mięśniowego. Nie obserwowano wiązania się BTX z innymi częściami włókna nerwowego ani z błoną postsynaptyczną. Częsteczki toksyny wykazują wysokie powinowactwo do tzw. akceptorów (receptorów) na powierzchni błony presynaptycznej (9). Każdy typ BTX korzysta z innego akceptora z którym nieodwracalnie wiąże się karboksylowy koniec ciężkiego łańcucha. Za pierwszy etap odpowiada gangliozyd zlokalizowany w błonie cholinergicznego zakończenia nerwowego. W kolejnym etapie białko specyficzne dla danego typu serologicznego wiąże się cząsteczką BTX. W przypadku BTX-B białkiem tym jest syntaptotagmina I i II, w przypadku BTX-A SV2C (synaptic vesicle glycoprotein 2C) białko związane z błoną pęcherzyka presynaptycznego, oznaczone dopiero w 2006 roku (44). Domena białka SV2C znajdująca się w świetle pęcherzyka wiąże się z cząsteczką BTX-A, a proces ten jest możliwy dopiero wtedy gdy dojdzie do fuzji pęcherzyka

z błoną zakończenia nerwowego i uwolnienia acetylocholiny do szczeliny synaptycznej. W konsekwencji oznacza to, że im większą liczbę pęcherzyków uwalnia neuroprzebieżnik, czyli im aktywniejsza synapsa nerwowo-mięśniowa, tym intensywniejszy jest proces wiązania BTX-A. Mięsień prawidłowy, jako bardziej aktywny reaguje mocniej na działanie BTX- A (51). Większy efekt działania BTX-A obserwuje się w mięśniach spastycznych bardziej aktywnych (57,75). Dzięki powyższym badaniom klinicyści utwierdzili się w przekonaniu o konieczności podawania leku w miejscach o najwyższej aktywności mięśnia (największej liczbie złączy nerwowo- mięśniowych).

Internalizacja- polega na aktywnej endocytozie kompleksu akceptor – BTX do zakończenia nerwowego). W zależnym od energii procesie endocytozy przy udziale receptorów, cząsteczka BTX-A zostaje zamknięta w pęcherzyku endocytarnym i wchłonięta do komórki. Następnie, łańcuch ciężki i lekki rozdzielają się.

Łańcuchy lekkie wszystkich typów BTX wykazują aktywność endopeptydaz zależnych od cynku. Ich substratami są białka uczestniczące w zapoczątkowanym przez depolaryzację błony presynaptycznej procesie uwalniania Ach. Białka te należą do kompleksu SNARE ( Soluble N-ethyl- maleimide-sensitive factor Attachment protein- REceptor). Białka tego kompleksu są niezbędne w procesie fuzji błony pęcherzyka synaptycznego z błoną presynaptyczną.

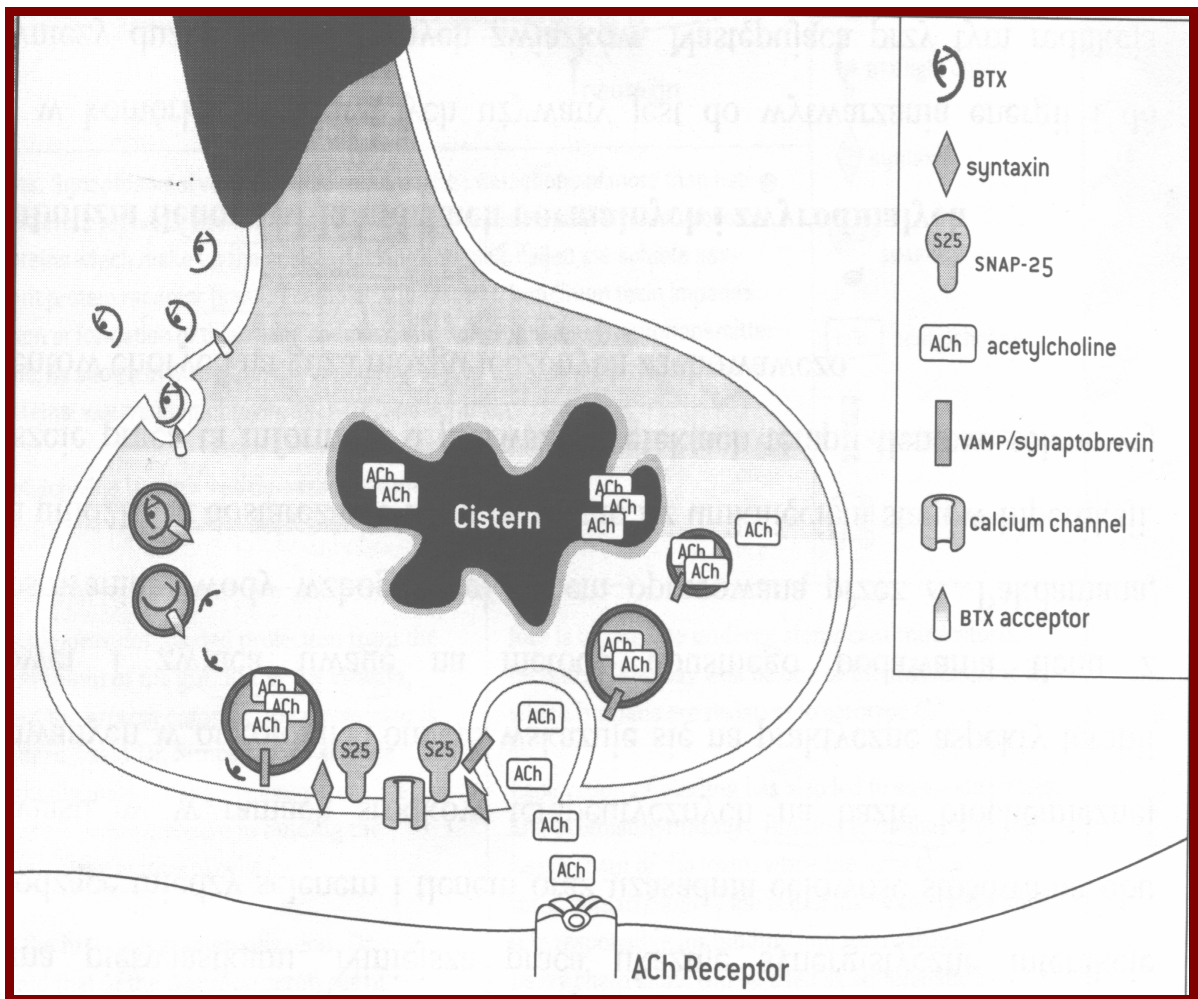
Początkowo toksyna znajduje się w endosomach. Niskie pH w ich wnętrzu wywołuje zmiany konformacyjne cząsteczki BTX, polegające na wyeksponowaniu hydrofobowych domen w obrębie łańcucha ciężkiego. To z kolei umożliwia tworzenie kanałów w błonie endosomalnej i oddzielony łańcuch lekki przechodzi do cytozolu (3,22). Zahamowanie uwalniania Ach – z zakończeń presynaptycznych do szczeliny synaptycznej zachodzi przy pomocy łańcucha lekkiego cząsteczki (3,11,22). Wolny łańcuch lekki wykazuje aktywność enzymatyczną i specyficznie rozszczepia wewnątrzkomórkowe białko, znane jako SNAP-25 (ang. SyNaptosomal-Associated Protein of 25 kDa).

BTX-A odcina 9 ostatnich aminokwasów karboksylowego zakończenia SNAP-25 (99). Cytoplazmatyczne białko o ciężarze cząsteczkowym 25 kDa -SNAP-25 jest jednym ze składników mechanizmu komórkowego, warunkującego endocytozę pęcherzyków zawierających acetylocholiny, stąd denaturacja tego białka zapobiega uwalnianiu acetylocholiny do synapsy, hamując przewodnictwo nerwowe.

Oślonka mielinowa cofa się i odrastają nowe zakończenia nerwowe. Kontakt

z miocytym zostaje odtworzony, a tym samym powraca przewodnictwo nerwowe. Cały proces trwa kilka tygodni i nosi nazwę procesu reinerwacji.

Rycina 3. Mechanizm działania BTX-A w zakończeniu presynaptycznym obwodowego układu nerwowego wg. Simson D. M. (164)



VAMP – białka związane z błoną pęcherzyków synaptycznych.

Typy B, D, F i G toksyny uszkadzają białko synaptobrevin-2 w różnych miejscach związane z błoną pęcherzyków synaptycznych. BTX typu A, enzymatycznie uszkadza w pobliżu zakończenia karboksylowego, SNAP-25 (Synaptosomal-Associated-Protein), cytoplazmatyczne białko o ciężarze cząsteczkowym 25 kDa.

To samo białko jest uszkadzane ale w innym miejscu przez BTX typu E (22). Substratem dla toksyny botulinowej typu C jest białko syntaxin.

Zauważono, iż toksyna botulinowa nie jest trucizną dostającą się do organizmu jedynie drogą pokarmową, ale także przez drogi oddechowe w postaci inhalacji. Łańcuch ciężki jest odpowiedzialny za łączenie i internalizację, dlatego też oddzielnie może być stosowany jako wziewna szczepionka przeciwko zatruciom spowodowanym BTX.

Stwierdzono także, iż prawie w ogóle nie dochodzi do zatruc BTX typu C, gdyż ten typ nie posiada zdolności do łączenia się z komórkami epitelium. To może być jeden z mechanizmów, dzięki któremu ludzie są odporni na ten typ BTX. Prowadzone są także badania nad egzoenzymem C3 toksyny botulinowej typu C, który nie jest neurotoksyczny, a podawanie nanomolowych dawek tego enzymu, wydłużyło długość aksonu o ponad 30%. Zastosowanie egzoenzymu C3, może być istotnym narzędziem w rozwoju leków neurotroficznym (1).

#### *Proces reinerwacji*

Efektom działania BTX jest nieodwracalne zablokowanie transmisji określane mianem „chemicznej denerwacji”, zależnej od dawki wstrzykniętego preparatu BTX-A (37,169). Następnym procesem denerwacji jest proces reinerwacji (sprouting), rozpoczynający się już około siódmej doby po podaniu (22).

BTX- A posiada unikalną właściwość w przeciwieństwie do stosowanych do niedawna fenolu i alkoholu. Zmniejszenie nadmiernego napięcia mięśniowego przy pomocy BTX-A, jest nie tylko kontrolowane- zależne od dawki, ale i odwracalne (po około 2-3 miesiącach) z zachowaniem napięcia (22). Dzieje się tak prawdopodobnie właśnie dzięki procesowi reinerwacji mięśnia, polegającemu na odtwarzaniu zakończeń nerwowych w bezpośrednim sąsiedztwie płytki końcowej, powstawaniu nowych receptorów Ach poza płytką lub odnerwieniu włókien intrafuzalnych regulujących czułość zakończeń receptorowych wrzecion mięśniowych, co hamuje aferentną aktywność tych wrzecion i powoduje wyhamowanie patologicznych odruchów.

O skutecznym odtworzeniu złącza świadczy brak atrofii włókien nawet po wielokrotnych iniekcjach BTX-A. Stwierdzono również, iż proces reinerwacji zachodzi poprzez tworzenie się nowych odgałęzień aksonu w przewężeniach Ranviera końcowego włókna nerwowego (preterminal sprouts), w bardziej obwodowym, pozbawionym osłonki mielinowej odcinku tego włókna (terminal sprouts) w obrębie jego rozgałęzień końcowych w bezpośrednim sąsiedztwie płytki końcowej (ultraterminal sprouts).

Nowe odgałęzienia są prawie zawsze pozbawione osłonki mielinowej. Część z nich biegnie do płytki końcowej włókna mięśniowego pierwotnie unerwionego przez inny akson (axonal collaterals), inne kończą się ślepo (noncollateral sprouts).

Powyższe zmiany obserwowano już w 5 tygodniu po podaniu BTX-A i były one obecne po trzech latach od ostatniej iniekcji oraz stwierdzono zależność pomiędzy ich nasileniem i liczbą podań (5,27).

W warunkach prawidłowych włókno mięśniowe posiada jedną płytkę końcową. Po podaniu BTX-A na jednym włóknie stwierdzono pięć i więcej płytek końcowych, często zaopatrywanych przez różne aksony. Wielkość płytek była bardzo zróżnicowana, obserwowano również płytki „segmentowane”. Powyższe zmiany ukazują, iż jeden akson unerwia większą liczbę włókien mięśniowych, a jednocześnie pojedyncze włókno mięśniowe może być zaopatrywane przez więcej niż jeden akson.

Działanie BTX we włóknach ekstrafuzalnych przebiega równoległe z odnerwieniem włókien intrafuzalnych we wrzecionach mięśniowych tym samym redukując aktywność motoneuronów alfa.

#### *Zjawisko szerzenia się BTX-A poza miejsce wstrzyknięcia.*

Obszar porażenia mięśnia zależy od miejsca iniekcji, dawki i objętości roztworu w jakiej została podana. Porażenie większej części mięśnia uzyskuje się w wyniku iniekcji w strefie unerwienia tzn. w pobliżu płytek końcowych. Obszar odnerwienia wzrasta wraz ze wzrostem podanej dawki (przy stałej objętości) oraz w mniejszym stopniu, ze wzrostem objętości roztworu (przy stałej dawce). Toksyna z łatwością szerzy się w mięśniu, do którego została podana oraz do sąsiednich mięśni, a powiż redukuje to zjawisko jedynie o 19 %. Początkowo sądzono, iż dochodzi również do rozsiewu BTX do mięśni odległych od miejsca iniekcji (27). Obecnie odrzuca się teorię, że aktywne cząsteczki BTX-A po internalizacji są przenoszone wstecznym transportem aksonalnym do komórek rogów przednich, a następnie transsynaptycznie, do ośrodkowego układu nerwowego, która odzwierciedla mechanizm działania homologicznej do BTX cząsteczki toksyny tężcowej.

#### *Zjawisko immunizacji*

Innym czynnikiem warunkującym efekt terapeutyczny jest zjawisko immunizacji oraz tworzenia przeciwciał przeciwko toksynie. U części pacjentów, u których w pierwszym okresie leczenia uzyskiwano dobre wyniki, rozwinęła się wtórna oporność (ang. secondary non-responders). W tej grupie pacjentów przeciwciała



wykrywano znacznie częściej, niż u chorych reagujących na lek. Obecność przeciwciał wiązała się z podawaniem jednorazowo większej dawki BTX, częstszymi iniekcjami; dawka skumulowana oraz stosowaniem dawek przypominających (tzw. booster injections) (203). W związku z powyższym należy przestrzegać zasady podawania leku nie częściej niż co 3 miesiące. Dressler wykazał, iż w przypadku zaprzestania iniekcji, wraz z upływem czasu stężenie przeciwciał maleje (45).

U 1- 4% pacjentów występowanie przeciwciał przeciw BTX-A, jest skutkiem przypadkowego zetknięcia się z toksyną. W badaniach dystonii szyjnej u osób starszych wykazano, iż jedynie 10% pacjentów wytworzyło przeciwciała po podaniu BTX-A nie odpowiadając na kolejne podania (37,68,83,203).

Monitorowanie pacjentów z pierwotną i wtórną opornością na BTX-A skłania do wykorzystania do celów leczniczych innych typów toksyny. Badania kliniczne wykazały, iż u części z tych pacjentów skuteczna jest BTX typu F, aczkolwiek efekt terapeutyczny utrzymuje się zdecydowanie krócej w porównaniu do BTX typu A. Mniejszy efekt obniżenia spastyczności oraz czasu trwania sprawia, iż BTX typu B będzie musiała być stosowana w większych dawkach, a krótszy czas działania typu F oznacza częstsze podawanie preparatu w porównaniu z typem A (5).

W innych badaniach wykazano obecność przeciwciał anty-A oraz anty- B w podobnej ilości po zastosowaniu BTX-A co może wskazywać na immunologiczną reakcję skrzyżowaną pomiędzy toksyną botulinową typu A i B. Wyniki tych badań wskazują, iż pacjenci poddani leczeniu jednym serotypem toksyny botulinowej, którzy wytwarzają przeciwciała neutralizujące jego działanie, mogą także nie odpowiadać na leczenie innym typem toksyny (5).

Testy immunologiczne charakteryzują się wysoką czułością, ale małą specyficznością, a ich wyniki cechuje zła korelacja z obserwacjami klinicznymi co podkreśla Sesardic (160). Klinicyści stosują praktyczny test oceny porażenia mięśnia marszczącego brew, po jednostronnym nastrzyknięciu. Brak odpowiedzi (porażenia), po kilku dniach jest dowodem na obecność przeciwciał neutralizujących (163).

Aby zapobiec wytwarzaniu się dużej ilości przeciwciał ogranicza się w preparatach toksyny botulinowej ilość komponenty białkowej. W przypadku preparatu Botox zmniejszono ciężar białek z 25 ng/100mu na 4.8 ng/100mu w wyniku czego obniżył się potencjał antygenowy (5,37). Opisano jednak dobrze udokumentowany przypadek wtórnej oporności na nową formułę tegoż preparatu (46).

### *Postać i sposób podawania BTX-A.*

W ostatnich latach pojawiło się kilka dostępnych preparatów BTX. Dysport firmy Ibsen, Botox firmy Alergan, Xeomin firmy Merz to preparaty BTX-A. NeuroBloc w Europie oraz Myobloc w Stanach Zjednoczonych, firmy Elan to preparaty BTX-B. Aktywność preparatów Dysport i Botox wyrażana jest w międzynarodowych „jednostkach mysich” (mouse unit -mu). Jedna jednostka mysia lub międzynarodowa to dawka BTX, która podana dootrzewnowo u myszy powoduje śmierć 50% zwierząt w badanej grupie. W przypadku Botoxu każda ampułka zawiera 100 mu- jednostek BTX-A, a Dysport 500- mu. Przed użyciem lek rozcieńcza się roztworem soli fizjologicznej ( 0.9 % roztwór chlorku sodu).

W przypadku leczenia obkurczeń mięśniowych u dzieci, zaleca się rozcieńczenie Botoxu w 1 ml. (co daje stężenie 10 mu na 0.1 ml.) lub 2 ml. (co daje stężenie 5 mu na 0.1 ml.) roztworu soli. Dysport natomiast rozpuszcza się w 1,0 ml 0,9% chlorku sodu, co daje 50 jednostek w 1ml. Przed wkłuciem igły należy przemyć gumową zatyczkę ampułki 70% alkoholem. Po wstrzyknięciu rozpuszczalnika należy wymieszać z nim proszek tak, aby powstał przezroczysty, bezbarwny roztwór. Po rozcieńczeniu Botox może być przechowywany w temperaturze 2-8°C, nie dłużej niż 4 godziny.

Preparat Dysport podaje się w dawce 20 jednostek/kg masy ciała, ale jednorazowo można podać nie więcej niż 2000 jednostek. U dzieci jednorazowa dawka preparatu Dysport nie może przekraczać 1000 jednostek.

Toksyna botulinowa typu A podawana jest w kompleksie z hemaglutyniną oraz substancjami pomocniczymi: laktozą oraz 20% roztworem albuminy ludzkiej.

W przypadku preparatu Botox autorzy podają różny sposób dawkowania. Według Komana, Sutherlanda bezpieczna dawka Botoxu to 4-6 mu/kg masy ciała (89,177), 4-10mu/kg m.c. według Russmana (149) lub 6-9 mu/kg m.c. Boyd (26).

W badaniach klinicznych opartych na różnych założeniach metodycznych, wykazano szeroki zakres wskaźnika przeliczeniowego obydwu preparatów. Odpowiednio: 1 mu preparatu Botox jest przeliczana na 3-6 mu preparatu Dysport (20,112). W innym badaniu, randomizowanym, podwójnie ślepej próby, porównując działanie obu preparatów w dystonii szyjnej wykazano, iż 1 mu Botoxu odpowiada 3 mu preparatu Dysport (143).

W innych badaniach retrospektywnych porównujących dawki leków Botox i Dysport, oczekując ekwiwalentnej odpowiedzi ruchowej, wykazano że w dystonii

szyjnej i kurczu powiek przelicznik ten wynosi średnio: 1: 4,4; 1: 3,64 preparatu Botox do preparatu Dysport (112).

Porównywanie skuteczności obydwu preparatów było przedmiotem licznych badań klinicznych oraz biochemicznych (143,148,153). Oceniano wielkość uzyskanego efektu, profil bezpieczeństwa, który zależy od stopnia dyfuzji w sąsiedztwie miejsca podania oraz immunogenność.

W obrębie uda nastrzykuje się mięśnie przywodziciele uda oraz mięsień półbłoniasty oraz mięsień półścięgnisty, wzdłuż linii pośrodkowej brzusców tych mięśni.

Przed podaniem leku stosuje się znieczulenie ( krem z lidokainą, chlorek etylu), którym należy posmarować skórę przynajmniej 1 godzinę przed wstrzyknięciem BTX-A.

Weryfikację miejsc podania można uzyskać przy pomocy odpowiedniej igły i aparatury EMG. Duża bolesność oraz konieczne warunki sali operacyjnej i narkozy w trakcie badania skłaniają klinicystów do zalecania tej formy diagnostyki jedynie w trudnych przypadkach (79).

Badanie to pozwala na wykazanie hiperaktywnych mięśni, a także ustalenie względnego udziału nerwowych i biomechanicznych komponent hipertonii. W przypadku nastrzykiwania mięśni kończyn dolnych nie jest to jednak konieczne, gdyż mięśnie te są duże i leżą powierzchownie. W przypadku kończyn górnych monitorowanie EMG jest konieczne ze względu na utrudniony dostęp do poszczególnych mięśni. Podobnie w przypadku ostrzykiwania mięśni iliopsoasów konieczne jest monitorowanie EMG, a całość zabiegu przeprowadza się w warunkach sali operacyjnej (118,193). Inną metodą wspomagającą ocenę miejsca podania jest USG (16,31).

Skuteczne leczenie zależy głównie od poprawności jej zastosowania poprzez:

- właściwe rozpoznanie z odpowiednią selekcją przypadków
- wybór odpowiednich kluczowych dla zamierzonego celu miejsc, uwzględniając zakres ruchu, wielkość i ilość mięśni oraz położenie pni naczyniowo — nerwowych.,
- precyzyjne wielopunktowe podanie w miejscu największej ilości płytek motorycznych — tj. centralnej części brzucha (187)
- odpowiedni czas podania tzn. w najwcześniejszych stadiach rozwoju spastyczności, co pozwala na prawidłowy wzrost mięśni,
- dobór dawki, który ma podstawy empiryczne, indywidualne dla każdego przypadku.

Na stopień tego osłabienia mięśnia, ma również wpływ indywidualna wrażliwość na toksynę, która może się znacznie różnić u różnych pacjentów.

Wyniki leczenia są także lepsze, gdy niedowład mięśni jest stosunkowo niewielki, ale chód jest zaburzony przez spastyczność, która powoduje nieprawidłowe ustawienie kończyn ( np. chód na palcach).

Podawanie BTX-A jest drugim krokiem w leczeniu MPD rozpatrywanym w przypadkach braku odpowiedzi na fizjoterapię i inne środki leczenia zachowawczego. Nie powinno się ostrzykiwać pacjentów bez uprzedniego poddania ich fizjoterapii oraz w przypadku braku zaplanowania fizjoterapii po zastosowanym leczeniu.

Optymalny wiek rozpoczęcia terapii w przypadku MPD wynosi od 18 miesięcy- 7 lat, czyli przed rozwinięciem się utrwalonych przykurczów oraz ukształtowaniem się wzorca chodu (34,168). Liczne badania przedstawiają poprawę w zakresie ROM oraz wzorca chodu po zastosowanym leczeniu BTX-A.

#### *Przeciwwskazania stosowania BTX-A oraz działania niepożądane.*

Nie wolno zapomnieć także o niebezpiecznych interakcjach z antybiotykami z grupy aminoglikozydów i pochodnymi kumaryny, spektynomycyny. Polimyksyny, tetracykliny i linkomycyna mogą wzmacniać działanie BTX-A. Inne przeciwwskazania to: wiek poniżej 18 miesięcy, towarzyszące infekcje, uogólniona spastyczność i choroby złącza nerwowo – mięśniowego (np. miastenia, zespół Lamberta- Eatona), obecność utrwalonych przykurczów, ciąża i okres karmienia piersią. Przeciwwskazanie stanowią również choroby obwodowego neuronu ruchowego, ponieważ BTX-A może nasilać niedowłady prowadząc przykładowo do zaburzeń oddechowych, przełykania (136).

W piśmiennictwie działania niepożądane można określić jako rzadkie, łagodne i krótkotrwałe. Do objawów ubocznych należą: nadmierne osłabienie ostrzykiwanych mięśni, gorączka, ból w miejscu podania, ogólne osłabienie. Objawy uboczne mają charakter przejściowy i tak jak działania BTX-A są całkowicie odwracalne. Leczenie nie wpływa na liczbę napadów padaczkowych (125,172). Nie wykazano także wzrostu działań niepożądanych w leczeniu długotrwałym oraz z zastosowaniem dużych dawek (60,119,126).

#### *Zastosowanie BTX-A w innych schorzeniach*

Stosowanie BTX- A nie jest działaniem przyczynowym, lecz objawowym zwalczaniem wielu uciążliwych chorób, z których najważniejsze, to:

- spastyczność w MPD, ( dynamiczna stopa końska, ręka spastyczna, przykurcze w stawie kolanowym i biodrowym)
- miejscowe dystonie: kręcz karku, dystonia krtaniowa, dystonia szyjna, kurcz powiek, kurcz pisarski.

Opisywane jest także leczenie niektórych postaci zeza, połowiczny przykurcz twarzowy, skoliozy porażenne, nadpotliwość oraz w chorobach otolaryngologicznych (155). W wyniku działania BTX-A zahamowaniu ulega także uwalnianie Ach z zakończeń włókien przed- i zazwojowych w autonomicznym układzie nerwowym (tab. 1.0.). Dzięki tej interakcji za pomocą leku można również leczyć achalazję przełyku, nadpotliwość dłoni, stóp, pach (23,124), ślinotok w chorobie Parkinsona (155). Inne wskazania to: zgrzytanie zębami (bruksizm), zaburzenia urogenitalne (58), choroba tików, drżenia (43,58), zastosowanie w dermatologii estetycznej (145).

Tabela 2. Zastosowanie terapeutyczne BTX-A w obwodowym układzie nerwowym.

Miejsce działania BTX-A	Wskazania
Zakończenia aksonów motoneuronów alfa i gamma	Dystonie, połowiczny kurcz twarzy Spastyczność Szczelina odbytu Dyssynergia pęcherza moczowego
Zakończenia przywspółczulnych aksonów zazwojowych	Achalazja przełyku Ślinotok
Zakończenia współczulnych aksonów zazwojowych	Nadpotliwość ekrynowa

W ostatnim czasie podejmuje się badania nad leczeniem bólów migrenowych za pomocą BTX-A. Mechanizm działania BTX-A na naczynia mózgowe może mieć związek z reakcjami obserwowanymi u pacjentów z nadpotliwością w postaci zmian cyrkulacji krwi w obrębie miejsca wstrzyknięcia (69,124). Podejmuje się także próby leczenia chronicznego bólu głowy tzw. napięciowego bólu głowy, spowodowanego nadmiernym napięciem mięśni czołai mięśni skroniowych za pomocą wstrzyknięć BTX-A (69, 137,174).

U dzieci z MPD wyniki leczenia spastyczności są o wiele lepsze w zakresie kończyn dolnych w porównaniu z leczeniem kończyny górnej. Znacznie lepsze wyniki uzyskuje się w najważniejszym badanym parametrze jakim jest funkcja (34,80,89).

Dostęp do mięśnia powinien być taki, aby zminimalizować niepożądane rozprzestrzenianie się toksyny.

### *Zalecany wiek podawania BTX-A u dzieci z MPD*

Leczenie BTX-A jest najbardziej skuteczne w najwcześniejszych stadiach rozwoju spastyczności i pozwala na odsunięcie w czasie zabiegów ortopedycznych aż do około 10 r.ż. Udowodniono, iż leczenie takich następstw spastyczności u dzieci z MPD, jak końskie ustawienie stopy, należy rozpoczynać jak najwcześniej. Skuteczność leczenia bowiem zmniejsza się wraz z wiekiem dziecka. Dlatego zaleca się rozpoczynać leczenie BTX-A, między 2 a 5 r.ż. ( przed wykształceniem się ostatecznego wzorca chodu), lub nawet przesuwając górną granicę do 4 r.ż. (149,169). Tak wczesne rozpoczęcie leczenia i kontynuowanie go przez kilka lat pozwala na prawidłowy wzrost mięśnia i uniknięcie rozwoju trwałych przykurczów. W późniejszym okresie toksyna może być używana do celów diagnostycznych przed zabiegami ortopedycznymi (czasowe wyłączenie odpowiednich mięśni może symulować efekt operacji i poznać jej wpływ na motorykę grup mięśniowych. BTX-A stosuje się także w celu leczenia dystonii związanej ze spastycznością oraz w celu zmniejszenia bólu towarzyszącego spastyczności.

Poniżej 5 roku życia zabiegi operacyjne u dzieci ze spastyczną postacią MPD, wykonuje się zwykle jedynie w przypadku zwichnięć w stawie biodrowym. Niektórzy chirurdzy przeprowadzali zabiegi na ścięgnach i mięśniach z dobrym skutkiem przed 5 rokiem życia, lecz jak wiadomo zabiegi te są nieodwracalne (144).

Zgodnie z wytycznymi optymalnym czasem do wykonywania zabiegów chirurgicznych na układzie mięśniowo-więzadłowym, jest okres około 7-8 roku życia, kiedy to wykształci się ostateczny, wzorzec chodu (26,67,90,150,198). Wczesne zabiegi często nie przynoszą zadowalających efektów, a jak wiadomo leczenie operacyjne jest leczeniem nieodwracalnym w skutkach.

W badaniach nad skutecznością BTX-A w porównaniu z zabiegami wydłużania ścięgna Achillesa na poprawę wzorca chodu Koman i wsp. wykazał, iż stosowanie BTX-A (u dzieci z MPD powyżej 7 roku życia) w połączeniu z fizjoterapią oraz szynowaniem, może zastępować zabiegi chirurgiczne lub odkładać je w czasie. Po takim leczeniu dzieci zyskały poprawę funkcji i wzorca chodu oraz utrzymanie korekcji przez 6 miesięcy (90). Podobne badania Molenaersa, wykazały najkorzystniejsze oddziaływania wielopoziomowe, wieloprofilowej zintegrowanej terapii zmniejszającej odsetek operowanych pacjentów, opóźniając również konieczność leczenia operacyjnego oraz redukując jego zakres (68).

Inne badania porównujące leczenie przy pomocy BTX-A i redresji gipsowych wykazały przewagę leczenia toksyną botulinową (68). W praktyce te dwie procedury powinny być stosowane łącznie oraz uzupełniane zabiegami rehabilitacyjnymi. Wykazano także przewagę leczenia wielopoziomowego nad jednopoziomowym zwłaszcza na funkcję chodu, wzorzec chodu oraz poprawę dużej motoryki (150, 157,159).

W przypadkach dzieci z niedowładami czterokończynowymi iniekcje do mięśni proksymalnych kończyn dolnych mają znaczenie w poprawie pozycji siedzącej. W połączeniu z ortezami odwodzącymi stanowią prewencję zwicnięcia stawów biodrowych, a nawet działanie analgetyczne (109).

#### *Zastosowanie BTX-A w klinice*

Za stosowaniem preparatów BTX w klinice przemawiają, liczne jej zalety:

- przewidywalny, zależny od dawki i całkowicie odwracalny efekt,
- Zniesienie wzmożonego napięcia mięśni bez zmiany jego funkcji
- możliwość wyłączenia działania określonych mięśni w stopniu zależnym od dawki
- lepszy kliniczny efekt działania w porównaniu z innymi metodami leczenia spastyczności

U dorosłych po urazach, czy udarach mózgowych lub w przebiegu stwardnienia rozsianego stosowanie BTX-A jest dyskusyjne, a jego efekt zależy od wyznaczonego celu, czasu rozpoczęcia leczenia, dawek leku i zastosowanej skali oceny. Według licznych badań, o wiele lepsze rezultaty uzyskuje się u dzieci z MPD. Leczenie dotyczy tu głównie kończyn dolnych i można uzyskać znaczną poprawę funkcji. Może to wynikać z bardziej ogniskowego charakteru spastyczności u dzieci z MPD, w porównaniu do rozlanych uszkodzeń oun, po udarach lub urazach u dorosłych.

Terapia BTX-A u dzieci z MPD poza prostym zmniejszeniem napięcia ostrzykiwanych mięśni, pomaga w przywróceniu równowagi między agonistami i antagonistami oraz zapewnienia warunki do prawidłowego wzrostu mięśni, co jest szczególnie ważne dając im szansę na uniknięcie lub przesunięcie w czasie, często wysoce obciążających zabiegów korekcyjnych.

Czas działania leku wynosi średnio 3-5 miesięcy i niejasne jest dlaczego istnieje tak duża rozpiętość w czasie trwania poprawy po jednorazowym wstrzyknięciu BTX-A.

Istnieją doniesienia o pojedynczych przypadkach gdzie obserwowano po leczeniu poprawę trwającą powyżej 6 miesięcy, a nawet 18 miesięcy, co nasuwa podejrzenie biomechanicznej przebudowy mięśnia pod wpływem BTX-A (26,171).

Najlepsze efekty terapeutyczne uzyskuje się w przypadkach gdzie przykurcz dynamiczny dotyczy jednego stawu, a stopień spastyczności wynosi od 0-1 w skali Ashworth'a.

W przypadkach bardziej złożonych z zajęciem wielu grup mięśniowych należy wybrać do ostryknięcia tą grupę mięśni, która jest kluczowa dla patologicznego wzorca ruchowego lub wzorca chodu.

Trzeba zaznaczyć, iż leczenie Toksyną botulinową, ma sens tylko wtedy, gdy jednocześnie prowadzona jest rehabilitacja, wspomagana różnego rodzaju sprzętem ortopedycznym. Polecane jest więc podejście interdyscyplinarne polegające na współpracy zespołu specjalistów. Taka współpraca jest pomocna szczególnie w prawidłowej ocenie zaburzeń ruchowych, wyborze odpowiednich mięśni do ostryknięcia, a także w doborze odpowiedniej skutecznej dawki leku.

## **II CEL I ZAŁOŻENIA PRACY**

Celem głównym pracy jest ocena skuteczności BTX-A u dzieci z dynamicznymi przykurczami spastycznymi w obrębie kończyn dolnych w przebiegu mózgowego porażenia dziecięcego (MPD).

Efektywność działania BTX-A w czasie, zostanie oceniona w zależności od parametrów klinicznych.

Cele poznawcze pracy:

1. Ocena działania BTX-A wraz z fizjoterapią na poprawę funkcji, wzorca i kosmetyki chodu u dzieci z dynamicznymi przykurczami spastycznymi w przebiegu MPD.
2. Przedstawienie wpływu stosowania BTX-A na poprawę komfortu życia i możliwość integracji społecznej.
3. Analiza oddziaływania BTX-A w czasie na likwidację przykurczów dynamicznych.
4. Ocena wyników terapii BTX-A u dzieci z MPD.
5. Próba ustalenia algorytmu postępowania po zastosowaniu BTX-A u dzieci z MPD.



W szczególności celem pracy jest analiza efektów leczenia w zależności od:

- samodzielności i wzorca chodu
- postaci porażenia
- rodzaju nastrzykiwanych mięśni
- wieku
- wyjściowego zaawansowania przykurczu dynamicznego
- stanu umysłowego
- rodzaju i miejsca rehabilitacji

### **III. MATERIAŁ I METODYKA**

#### **1. Materiał .**

Od listopada 2001 roku do kwietnia 2008 roku do leczenia BTX-A w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym UJ CM w Krakowie, zgłosiło się 107 dzieci z MPD.

U dzieci tych po wnikliwym badaniu stwierdzono obkurczenia mięśni oraz następowe zaburzenia wzorca chodu ( na palcach- ustawienie końskie lub końskoszpotawe stopy, w trójzgięciu, przykucnięciu).

Grupę kontrolną stanowiły dzieci z MPD objęte leczeniem rehabilitacyjnym, bez zastosowania BTX-A.

Do badania włączono 173 przypadków dzieci objętych leczeniem oraz 165 przypadków dzieci stanowiących grupę kontrolną. W grupie leczonej znalazły się dzieci leczone preparatem Botox (N= 70) oraz preparatem Dysport (N= 103).

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadzono analizując:

- 1) obecność różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną,
- 2) stopień poprawy w czasie leczenia po podaniu kolejnych dawek leku.

W badaniu obserwowano grupę badaną w czasie podawania kolejnych 10 dawek leku. Zgodnie z protokołem badania dzieci oceniano przed podaniem leku oraz w 3 i 12 tygodniu po podaniu określonej dawki. Pierwszą dawkę podano w 173 przypadkach, ostatnią – dziesiątą w 6 przypadkach. Ze względu na dużą utratę osób z badania analizie statystycznej poddano dzieci po podaniu pierwszej, drugiej, trzeciej, czwartej i piątej dawki leku. Wyniki analiz różnic pomiędzy grupą leczoną oraz grupą kontrolną dla

kolejnych dawek leku nie umożliwiały wyciągnięcia miarodajnych wniosków ze względu na zbyt dużą utratę dzieci leczonych w toku trwania badania.

Do grupy badanej włączono dzieci w wieku 3 do 17,5 lat, natomiast do grupy kontrolnej w wieku 2 do 17 lat. Badane grupy nie różniły się znamienne pod względem wieku (zarówno w porównaniu wartości średnich, jak i w zdefiniowanych kategoriach). Porównywane dzieci nie różniły się także strukturą płci, rozpoznaniem klinicznym oraz lokalizacją niedowładu (tabela 3).

Tabela 3. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej w czasie włączenia do badania

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Wiek			
średnia, (SD)	9,6 (3,9)	9,2 (3,8)	
mediana (Q1-Q3)	9 (7-13)	8 (6-13)	P <sup>s</sup> =0,414
Wiek [n, (%)]			
do 5 lat	25 (14,5)	31 (18,8)	
>5 do 10 lat	85 (49,1)	73 (44,2)	
>10 do 15 lat	50 (28,9)	51 (30,9)	df=3
>15 lat	13 (7,5)	10 (6,1)	p*=0,622
Płeć [n, (%)]			
Kobieta	76 (43,9)	67 (40,6)	df=1
Mężczyzna	97 (56,1)	98 (59,4)	p*=0,536
Rozpoznanie [n, (%)]			
Dipareza	108 (62,4)	106 (64,2)	
Hemipareza	41 (23,7)	43 (26,1)	df=2
Tetrapareza	24 (13,9)	16 (9,7)	p*=0,478
Kończyny objęte niedowładem [n, (%)]			
Prawa	91 (52,6)	85 (51,5)	df=1
Lewa	82 (47,4)	80 (48,5)	p*=0,842
Podany lek [n, (%)]			
Botox	70 (40,5)		
Dysport	103 (59,5)	---	---

p<sup>s</sup> -test Mann-Whitney; p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody;

Nie zaobserwowano także różnic w subiektywnej ocenie stopnia spastyczności podczas biernego ruchu kończyną (skala Ashworth), natomiast w grupie leczonej znalazło się więcej dzieci, które charakteryzowały się obciążaniem kończyny dolnej o wzorcu palce-palce (tabela 4).

Tabela 4 . Porównanie grupy badanej i kontrolnej w skali Ashworth, ZSSF i ZSP w czasie włączenia do badania

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Ashworth [n, (%)]			
0	10 (5,8)	8 (4,9)	
1	92 (53,2)	100 (60,6)	
1+	3 (1,7)	0	
2	26 (13,3)	18 (10,9)	
3	28 (16,2)	17 (10,3)	
4	17 (9,8)	22 (13,3)	p**=0,274
Ashworth średnia, (SD)	1,7 (1,1)	1,6 (1,2)	
mediana (Q1-Q3)	1 (1-3)	1 (1-2)	p <sup>§</sup> =0,242
ZSSF [n, (%)]			
nie chodzi	50 (28,9)	28 (17,0)	
chodzi z pomocą	29 (16,8)	41 (24,9)	df=2
chodzi sam	94 (54,3)	96 (58,2)	p*=0,017
ZSP [n, (%)]	n=173	n=157	
0	42 (24,3)	16 (10,2)	
1	57 (32,9)	66 (42,0)	
2	34 (19,7)	36 (22,9)	
3	36 (20,8)	35 (22,3)	
4	4 (2,3)	4 (2,5)	p <sup>§</sup> =0,017

p<sup>§</sup> -test Mann-Whitney; p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody; p\*\* -test dokładny Fishera;

W czasie włączenia do badania porównywane grupy różniły się istotnie rodzajem prowadzonej rehabilitacji (więcej dzieci z grupy leczonej nie było poddawanych rehabilitacji z przyczyn socjalnych), liczbą zabiegów rehabilitacyjnych w tygodniu oraz miejscem gdzie przeprowadzano takie zabiegi (tabela 5).

Porównywane grupy różniły się także rozwojem umysłowym -w grupie kontrolnej w porównaniu do grupy leczonej większy odsetek dzieci był w stopniu prawidłowym oraz nieprawidłowym w stopniu ciężkim. Należy zaznaczyć jednak, że obserwowana różnica była na granicy istotności statystycznej ( $p=0,056$ ).

Tabela 5 . Zabiegi rehabilitacyjne i stan psychiczny w grupie badanej i kontrolnej w czasie włączenia do badania

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Rodzaj rehabilitacji [n, (%)]			
Brak	41 (23,7)	21 (12,7)	df=2 p*=0,025
Klasyczna	48 (27,7)	59 (35,8)	
NDT	84 (48,6)	85 (51,5)	
Liczba zabiegów w tygodniu [n, (%)]			
0	41 (23,7)	21 (12,7)	df=3 p*<0,001
2	32 (18,5)	15 (9,1)	
3	19 (11,0)	38 (23,0)	
6	81 (46,8)	91 (55,2)	
Miejsce zabiegu [n, (%)]			
Dom	49 (28,3)	27 (16,4)	df=2 p*=0,012
Ośrodek dzienny	55 (31,8)	73 (44,2)	
Ośrodek stacjonarny	69 (39,9)	65 (39,4)	
Rozwój umysłowy [n, (%)]			
Prawidłowy	124 (71,7)	126 (76,4)	df=2 p*=0,056
Nieprawidłowy w st. lekkim	34 (19,7)	18 (10,9)	
Nieprawidłowy w st. ciężkim	15 (8,7)	21 (12,7)	

p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody;

W toku prowadzonego badania analizowano także pomiary goniometryczne. W czasie włączenia do badania nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w odsetku dzieci, które miały prawidłowe wyniki pomiaru zakresu odwiedzenia w stawie biodrowym. Podobnie u chorych z ograniczeniem odwiedzenia nie obserwowano znamienych różnic w średnich wartościach zakresu odwiedzenia. Nie obserwowano także statystycznie istotnych różnic w innych wartościach pomiarów goniometrycznych stawu kolanowego oraz stawów skokowych z wyjątkiem różnic w pomiarach ROM stawu kolanowego u chorych z ograniczeniem pozycji wyjściowej oraz zakresami grzbietowego biernego zgięcia w stawie skokowym przy zgiętym i wyprostowanym kolanie w teście Silverskiolda (tabela 6).

Tabela 6. Ocena stopnia ruchomości w stawach w grupie badanej i kontrolnej w czasie włączenia do badania

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Staw biodrowy (odwiedzenie) [n, (%)]			
norma	77 (44,5)	80 (48,5)	df=1
ograniczenie ruchomości	96 (55,5)	85 (51,5)	p*=0,464
Staw biodrowy (odwiedzenie) –chorzy z ograniczeniem ruchomości	n=96	n=85	
średnia (SD)	23,1 (8,4)	22,8 (8,1)	
mediana (Q1-Q3)	20 (20-30)	20 (20-30)	p <sup>t</sup> =0,421
ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy) pozycja wyjściowa ograniczona [n, (%)]			
norma	65 (37,6)	71 (43,0)	df=1
ograniczenie ruchomości	108 (62,4)	94 (57,0)	p*=0,306
ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy) –chorzy z ograniczeniem pozycji wyjściowej	n=108	n=94	
średnia (SD)	21,0 (12,3)	25,5 (13,1)	
mediana (Q1-Q3)	20 (10-30)	20 (15-30)	p <sup>s</sup> =0,016

ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) [n, (%)] norma ograniczenie ruchomości	13 (7,5) 160 (92,5)	14 (8,5) 151 (91,5)	df=1 p*=0,742
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) chorzy z ograniczeniem ruchomości średnia (SD) mediana (Q1-Q3)	n=160 133,2 (22,1) 135 (120-150)	n=151 132,0 (24,5) 135 (120-150)	p <sup>§</sup> =0,899
test Silverskiolda - wyprostowany staw kolanowy średnia (SD) mediana (Q1-Q3)	n=171 -3,4 (13,3) 0 (-10 do 0)	n=165 -6,4 (12,9) -5 (-10 do 0)	p <sup>§</sup> =0,019
test Silverskiolda - zgięty staw kolanowy średnia (SD) mediana (Q1-Q3)	n=171 4,5 (10,9) 5 (0-10)	n=165 0,6 (11,3) 0 (-5 do 10)	p <sup>§</sup> <0,001

p<sup>§</sup> -test Mann-Whitney; p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody; p<sup>t</sup> –test t-studenta dla jednorodnych wariancji

Wyjściowo nie obserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną a grupą kontrolną w pomiarach statycznych kończyn (tabela 7).

Tabela 7 . Statyczne pomiary kończyn w grupie badanej i kontrolnej w czasie włączenia do badania

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Różnica w długości między kończynami [n, (%)] bez różnicy różniły się	128 (74,0) 45 (26,0)	115 (69,7) 50 (30,3)	df=1 p*=0,380
stopień różnic w długości między kończynami [n, (%)]	n=45	n=50	p**=0,977

0,5 cm	3 (6,7)	5 (10,0)	
1,0 cm	33 (73,3)	36 (72,0)	
1,5 cm	5 (11,1)	5 (10,0)	
2,0 cm	3 (6,7)	3 (6,0)	
3,0 cm	1 (2,2)	1 (2,0)	
Różnica w obwodzie uda między kończynami [n, (%)]			
bez różnicy	128 (74,0)	111 (67,3)	df=1
różniły się	45 (26,0)	54 (32,7)	p*=0,175
stopień różnic w obwodzie uda między kończynami [n, (%)]	n=45	n=54	
0,5 cm	7 (15,6)	9 (16,7)	
1,0 cm	18 (40,0)	22 (40,7)	
1,5 cm	4 (8,9)	5 (9,3)	
2,0 cm	11 (24,4)	12 (22,2)	
2,5 cm	2 (4,4)	3 (5,6)	
3,0 cm	2 (4,4)	2 (3,7)	
3,5 cm	1 (2,2)	1 (1,9)	p**=1,000
Różnica w obwodzie podudzia między kończynami [n, (%)]			
bez różnicy	116 (67,4)	101 (61,2)	df=1
różniły się	56 (32,6)	64 (38,8)	p*=0,233
stopień różnic w obwodzie podudzia między kończynami [n, (%)]	n=56	n=64	
0,5 cm	11 (19,6)	12 (18,8)	
1,0 cm	19 (33,9)	24 (37,5)	
1,5 cm	7 (12,5)	10 (15,6)	
2,0 cm	11 (19,6)	12 (18,8)	
2,5 cm	3 (5,4)	1 (1,6)	
3,0 cm	4 (7,1)	5 (7,8)	
4,0 cm	1 (1,8)	0	p**=0,904

p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody; p\*\* -test dokładny Fishera;

Kolejnym pomiarem wykonywanym aby ocenić stopień przykurczu mięśni kulszowo-goleniowych był test końca palca. W grupie, w której wykonano badanie wszystkie dzieci miały nieprawidłowe wyniki. Po analizie otrzymanych wyników zaobserwowano, że w grupie kontrolnej średnia odległość między trzecim palcem ręki a paluchem stopy jest większa niż w grupie leczonej (tabela 8).

Tabela 8. Test końca palca w grupie badanej i kontrolnej w czasie włączenia do badania

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Test końca palca [n, (%)]	n=173	n=107	
nieprawidłowy	105 (60,7)	103 (96,3)	df=1
nie wykonano	68 (39,3)	4 (3,7)	p* < 0,001
Wyniki testu końca palca w grupie nieprawidłowych	n=105	n=103	
średnia (SD)	17,1 (8,8)	20,8 (9,6)	
mediana (Q1-Q3)	15 (10-21)	20 (14-30)	p <sup>s</sup> =0,004

p<sup>s</sup> -test Mann-Whitney; p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody;

W grupie leczonej 108 (62,4%) dzieci nastrzykiwane miało mięśnie brzuchate łydki, 134 (77,5%) dzieci nastrzykiwane miało mięśnie kulszowo-goleniowe, a 33 (19,1%) mięśnie przywodziciele. W zależności od charakteru niedowładu lek podawano na kilku poziomach mięśni i tak 73 (42,2%) dzieci nastrzykiwane miało 1 poziom mięśni, 95 (54,9%) nastrzykiwane miało 2 poziomy mięśni, a 4 (2,3%) dzieci -3 poziomy.

## 2. Metoda stosowania BTX-A .

BTX-A podawano domięśniowo w dwóch punktach do jednego mięśnia w odległości 3-4 cm. Podania wykonywano jednopoziomowo, dwupoziomowo lub trypoziomowo. Ze względu na odwracalność działania leku zabieg ten powtarzano co 3-4 miesiące.

Do ostrzyknięć wykorzystano preparat Dysport lub Botox. Dysport w dawce 20j/kg masy ciała przy czym przy jednorazowym podaniu dawka ta nie mogła



przekraczać 1000 jednostek. Botox 4-6 mu/kg masy ciała. Przed iniekcjami stosowano znieczulenie miejscowe.

Do ostrzyknięć wybierano grupy mięśniowe w zależności od rodzaju dysfunkcji spowodowanej przykurczem dynamicznym danej grupy mięśniowej.

Mięśnie brzuchate łydki ostrzykiwano w przypadkach ustawienia stopy na palcach (końskie ustawienie stopy lub końsko szpotawe), chodu na palcach lub w przypadku ograniczenia wyprostowania w stawie kolanowym (ugięte kolana podczas chodu i w czasie stania). Mięśnie kulszowo-goleniowe ostrzykiwano w przypadkach stwierdzenia dynamicznego przykurczu zgięciowego w stawie kolanowym (chód na ugiętych kolanach) oraz mięśnie przywodziciele uda w przypadku krzyżowania kończyn dolnych w staniu lub podczas chodu (chód scyzorykowy).

Ostrzyknięcia były wykonywane 1 lub 2 poziomowo, a w czterech przypadkach trzy poziomowo w zależności od ilości objętych porażeniem grup mięśniowych oraz której z grup mięśniowych przypisano silniejsze właściwości obkurczające powodujące upośledzenie funkcji stawu. W przypadku uzyskania zadowalających efektów schemat ostrzykiwania był najczęściej taki sam. Natomiast w przypadku gdy efekt terapii nie był zadowalający schemat ostrzykiwania zmieniał się. Najczęściej rezygnowano z ostrzykiwań jednopoziomowych na korzyść dwupoziomowych zwłaszcza u dzieci z diparezą. Schemat 1 przedstawia sposób nastrzykiwania grup mięśniowych.

Leczenie BTX-A połączone było z intensywną rehabilitacją ruchową, choć nie we wszystkich przypadkach udało się przeprowadzić rehabilitację na oddziale rehabilitacyjnym czego negatywne skutki można było obserwować w późniejszym okresie.

### **3. Kwalifikacja pacjentów do leczenia BTX-A**

Podanie toksyny botulinowej typu A poprzedzone było dokładną oceną stanu funkcjonalnego i umysłowego, neurofizjologicznego i rehabilitacyjno ortopedycznego. Przed podaniem toksyny do mięśni kończyn dolnych wymagane było zdjęcie rentgenowskie stawów biodrowych w celu wykluczenia zwichnięć i podwichnięć.

Podawanie BTX- A w Dziale Rehabilitacji USD odbywało się w celach: poprawy wzorca, funkcji i kosmetyki chodu, pionizacyjnych, odsunięcia w czasie zabiegów chirurgicznych, ułatwienia pielęgnacji w przypadku dzieci z tetraparezą

Najważniejszym celem leczenia BTX-A jest odpowiednie osłabienie docelowego mięśnia lub grupy mięśni, która jest odpowiedzialna za patologiczny wzorzec chodu. Przy dominującym krzyżowaniu kończyn dolnych ostrzykiwano mięśnie przywodziciele. W przypadku chodu na palcach lek podawano do mięśni trójgłowych łydki. Rodzice i opiekunowie zostali poinformowani o konieczności przeprowadzenia intensywnej rehabilitacji po zastosowaniu BTX-A.

#### *Procedura nastrzyknięć*

Toksyna podawana jest zwykle w miejsce, gdzie zgodnie z danymi anatomicznymi znajduje się największa ilość płytek nerwowo-mięśniowych. W większości mięśni jest to ich środkowy brzusiec. Małe mięśnie otrzymują, zwykle wstrzyknięcia w jednym miejscu, podczas gdy duże - w dwóch. W obrębie mięśnia brzuchatego łydki iniekcje można wykonywać w 3 lub 4 punktach wzdłuż linii pośrodkowej przyśrodkowego i bocznego brzuśca tego mięśnia.

Istnieje kilka rozwiązań technicznych ostrzykiwań. Dotyczą one stężenia toksyny, umiejscowienia punktów wstrzyknięć i ich liczby. Rozważa się także sens monitorowania EMG — prawdopodobnie w stosunku do dużych, łatwo dostępnych mięśni jest to procedura zbędna. W przypadku ostrzykiwania kończyn górnych, gdzie poszczególne mięśnie są trudno dostępne monitorowanie EMG jest konieczne (102,164).

#### **4. Metodyka badania ortopedyczno- rehabilitacyjnego**

Badania wyjściowe i kontrolne prowadzono według ustalonego protokołu oraz specjalnie zaprojektowanej ankiety. Ankieta składa się z trzech części: wywiadu, oceny funkcjonalnej i neurofizjologicznej oraz oceny rehabilitacyjno- ortopedycznej. Ankietę dołączono w aneksie.

Według ustalonego protokołu pomiarów dokonywano:

- 1.- przed podaniem 1 dawki BTX-A
- 2.- 3 tygodnie po podaniu
- 3.- 12 tygodni po podaniu

Powyższy algorytm badania powtarzano przy kolejnych dawkach BTX-A.

Dla każdego dziecka badano efekty działania BTX- A za pomocą następujących metod:

1. Zmodyfikowana Skala Ashwortha ( MAS- Modified Ashworth Scale )
2. Pomiary goniometryczne (ROM- Range of Motion)
3. Zmodyfikowaną Skalę Porządkową (ZSP)
4. Zmodyfikowaną Skalę Samodzielności Funkcjonalnej (ZSSF)
5. Ocenę rodziców (GCI -Global Clinical Impression)
6. Test końca palca
7. Pomiary długości i obwodów kończyn dolnych
8. Wzorce chodu rejestrowano na taśmie video.

Ad.1. Zmodyfikowana Skala Ashwortha (MAS):

0 – Norma- napięcie prawidłowe lub obniżone

1 – Nieznaczny wzrost napięcia objawiający się oporem i uwolnieniem lub minimalnym wzrostem napięcia mięśni w końcowej fazie ruchu zginania lub prostowania.

1+ Nieznaczny wzrost w stanie napięcia mięśnia objawiający się oporem i uwolnieniem oraz występujący w drugiej połowie zakresu ruchu.

2 – Napięcie mięśni podwyższone przez większą część zakresu ruchu w stawie, ale kończyny łatwo poruszają się przy ruchach biernych

3 – Napięcie mięśni znaczne, utrudniony bierny ruch

4 - Bardzo duże napięcie mięśniowe, kończyny w stałym przykurczu zgięciowym lub w wyproście

Badanie prowadzone w pozycji leżącej, w godzinach dopołudniowych w tych samych warunkach temperatury, natężenia światła. Ruch prowadzony w ciągu 1 sekundy. Badanie prowadzone jako pierwsze oraz przed zajęciami rehabilitacyjnymi. Liczne badania wskazują, iż Skala Ashworth'a, pomimo ograniczeń, dostarcza istotnych informacji wpływu spastyczności na funkcje motoryczne człowieka (171,177).

Ad. 2. U każdego dziecka goniometrem mierzono:

- zakres grzbietowego zgięcia w stawie skokowym przy zgiętym i wyprostowanym stawie kolanowym w spoczynkowej pozycji na plecach-(test Silfverskiolda). Testem Silfverskiolda różnicowano stopień przykurczu dynamicznego mięśnia brzuchatego łydki od mięśnia płaszczkowatego. Uzyskując większy zakres

zgięcia grzbietowego w stawie skokowym przy zgiętym stawie kolanowym niż przy wyprostowanym, świadczy to o spastyczności mięśnia brzuchatego łydki. Jeśli ograniczenie zgięcia grzbietowego jest takie samo w obu pozycjach stawu kolanowego, spastycznym jest głównie mięsień płaszczkowaty.

- zakres wyprostu w stawie kolanowym (polegający na pomiarze kąta podkolanowego- przy zgiętym stawie biodrowym i kolanowym do 90°. Pacjent w pozycji leżącej na plecach. Oceniano ruch bierny prostując podudzie tak aby uzyskać pełen zakres 180° w stawie kolanowym).

- Zakres zgięcia i odwodzenia w stawie biodrowym. Pacjent w pozycji leżącej na plecach.

Test Duncan-Ely- różnicujący przykurcz mięśnia prostego uda od wzmożonego napięcia mięśnia biodrowo- lędźwiowego. Badany w pozycji leżącej na brzuchu- wykonywano bierny ruch zgięcia w stawie kolanowym. Jednoczesne mimowolne zgięcie w stawie biodrowym objawiające się uniesieniem miednicy świadczyło o ograniczeniu rozciągania mięśnia prostego uda.

Test Thomasa- oceniający napięcie o charakterze spastycznym lub przykurcz mięśnia biodrowo- lędźwiowego. Badanie wykonywano w pozycji leżącej na plecach zginając maksymalnie w stawie biodrowym nieocenianej kończyny. Zgięcie w przeciwnym stawie biodrowym świadczyło o spastyczności mięśnia biodrowo- lędźwiowego.

W przypadku występowania przykurczów strukturalnych pomiarów w tych stawach nie dokonywano ze względu na brak wskazań do terapii BTX-A mięśni obejmujących ten staw. Wyniki pomiarów zapisywano zgodnie z międzynarodową metodą pomiaru i zapisu ruchu w stawach SFTR opublikowaną przez ISOM (International standard Orthopedic Measurements) (200).

Oprócz pomiarów goniometrycznych wykonywano pomiary obwodów i długości kończyn dolnych. Pomiary obwodów miały posłużyć sprawdzeniu różnicy po zastosowanym leczeniu w przyroście masy mięśniowej np. w przypadku hemiparez lub diparez w wyniku częstszego obciążania kończyny niedowładnej po zastosowaniu BTX-A dochodziło do wyrównania obwodów obu kończyn.

Ad. 3. Zmodyfikowana Skala Porządkowa:

- 1 - wzorzec palce - palce,
- 2 - czasem cała stopa, czasem palce,
- 3 - pełne i stałe obciążenie całej stopy,
- 4 - wzorzec pięta - stopa - palce.

Powyższa skala w najlepszej mierze ukazuje zmiany w obrazie chodu szczególnie fazy obciążenia i jest dobrym narzędziem pomocnym w ocenie wyników leczenia.

Ad. 4. Skala Samodzielności Funkcjonalnej:

A - stoi trzymając się podpory,

0 - nie chodzi,

1 - chód niefunkcjonalny,

2 - chodzi po domu samodzielnie,

3 - chodzi w środowisku bliższym,

4 - chodzi w środowisku dalszym.

Po wykonaniu badań dla celów statystycznych SSF zmodyfikowano na kategorie: 0- nie chodzące, 1- chodzące z pomocą 2- dzieci chodzące w pełni samodzielnie

Ad. 5. Skala GCI ( Global Clinical Impression) przedstawia opinie rodziców ich obserwacje dziecka w domu po zastosowanym leczeniu. Rodzice monitorują czy nastąpiło wykonywanie nowych czynności, których dziecko wcześniej nie wykonywało oraz jakie jest ogólne wrażenie rodziców po zastosowanej terapii.

Ad 6. Test końca palca- ocenia przykurcz mięśni kulszowo-goleniowych. Pacjent w pozycji siedzącej. Kończyna dolna testowana wyprostowana. Przeciwna kończyna dolna w maksymalnym zgięciu. Pacjent proszony o sięgnięcie kończyną górną po tej samej stronie do palucha stopy kończyny dolnej wyprostowanej. W przypadku przykurczu mięśni kulszowo-goleniowych dzieci nie są w stanie dosięgnąć do stopy, a odległość końca trzeciego palca ręki do palucha stopy była punktem odniesienia w badaniu skuteczności BTX-A.

Ad. 8. Analizy wzorca chodu dokonywano na podstawie filmów video, które obrazowały chód dziecka przed zastosowaniem BTX- A w połączeniu z fizjoterapią oraz po terapii. Obserwacji chodu dziecka po różnych powierzchniach dokonywano w płaszczyźnie czołowej oraz w płaszczyźnie strzałkowej. Chód dziecka po nierównej powierzchni obrazuje zdjęcie 1 .



Zdjęcie 1. Chód po nierównej powierzchni.



Zdj. 2. Pacjent przed terapią BTX-A Zdj. 3. Pacjent w 3 tygodniu po podaniu BTX-A

W analizie chodu zwracano szczególnie uwagę na ułożenie stopy, czy przylega cała do podłoża, czy z propulsją lub bez, czy stopa układa się w ustawieniu końskim (chód na palcach) lub końsko-szpotawym. Obserwując pacjenta zwracano uwagę także na ustawienie stawu kolanowego, czy pacjent porusza się na ugiętych kolanach czy na przeprostowanych, lub czy krzyżuje kończyny dolne.

#### IV. WYNIKI

Zgodnie z protokołem badania stan kliniczny dzieci oceniano następnie po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki leku. Podobnie po okresie 3 tygodni od włączenia do badania zbadano dzieci z grupy kontrolnej.

Zaobserwowano, że w grupie leczonej, w porównaniu do grupy kontrolnej, więcej dzieci ma prawidłowe napięcie mięśniowe mierzone skalą Ashworth. Podobnie stopień spastyczności mierzony za pomocą wartości średniej wyniku w tej skali był istotnie mniejszy w grupie leczonej niż w grupie kontrolnej (tabela 9). Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w skali ZSSF, natomiast w skali ZSP większy odsetek dzieci leczonych prezentował chód z pełnym i stałym obciążaniem całej stopy oraz chód o wzorcu pięta – stopa – palce (tabela 9.).

W grupie leczonej 108 (62,4%) dzieci nastrzykiwane miało mięśnie brzuchate łydki, 134 (77,5%) dzieci nastrzykiwane miało mięśnie kulszowo-goleniowe, a 33 (19,1%) mięśnie przywodziciele. W zależności od charakteru niedowładu lek podawano na kilku poziomach mięśni i tak 73 (42,2%) dzieci nastrzykiwane miało 1 poziom mięśni, 95 (54,9%) nastrzykiwane miało 2 poziomy mięśni a 4 (2,3%) dzieci -3 poziomy.

Tabela 9. Porównanie grupy badanej i kontrolnej w skali Ashworth, ZSSF i ZSP po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Ashworth [n, (%)]			
0	67 (38,7)	9 (5,5)	
1	63 (36,4)	99 (60,0)	
1+	0	0	
2	20 (11,6)	18 (10,9)	
3	12 (6,9)	17 (10,3)	df=4
4	11 (6,4)	22 (13,3)	p*<0,001

Ashworth			
średnia, (SD)	1,06 (1,16)	1,66 (1,16)	
mediana (Q1-Q3)	1 (0-1)	1 (1-2)	p <sup>s</sup> <0,0001
ZSSF [n, (%)]			
nie chodzi	43 (24,9)	28 (17,0)	
chodzi z pomocą	33 (19,1)	39 (23,6)	df=2
chodzi sam	97 (56,1)	98 (59,4)	p*=0,175
ZSP [n, (%)]	[n=173]	[n=157]	
0	36 (20,8)	18 (11,5)	
1	18 (10,4)	57 (36,3)	
2	33 (19,1)	37 (23,6)	
3	57 (32,9)	40 (25,5)	df=4
4	29 (16,8)	5 (3,2)	p*<0,001

p<sup>s</sup> -test Mann-Whitney; p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody;

Po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki więcej dzieci z grupy leczonej niż z grupy kontrolnej nie miało stosowanej żadnej rehabilitacji oraz u większego odsetka tych dzieci wykonywano mniejszą liczbę zabiegów w tygodniu (tabela 10). Wymienione grupy różniły się także miejscem zabiegu – dzieci z grupy leczonej w większym odsetku rehabilitowane były w domu. Grupa dzieci leczonych prezentowała także nieco lepszy stan umysłu – w grupie tej mniejszy był odsetek dzieci w stanie psychicznym określonym jako „nieprawidłowy w stopniu ciężkim”.



Tabela 10 . Zabiegi rehabilitacyjne w grupie badanej i kontrolnej po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Rodzaj rehabilitacji [n, (%)]			
Brak	38 (22,0)	15 (9,1)	
Klasyczna	47 (27,2)	62 (37,6)	df=2
NDT	88 (50,9)	88 (53,3)	p*=0,003
Liczba zabiegów w tygodniu [n, (%)]			
0	38 (22,0)	15 (9,1)	
2	31 (17,9)	4 (2,4)	
3	21 (12,1)	34 (20,6)	df=3
6	83 (48,0)	112 (67,9)	p*<0,001
Miejsce zabiegu [n, (%)]			
Dom	45 (26,0)	21 (12,7)	
Ośrodek dzienny	56 (32,4)	78 (47,3)	df=2
Ośrodek stacjonarny	72 (41,6)	66 (40,0)	p*=0,002

p<sup>s</sup> -test Mann-Whitney; p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody;

Analizując stopień ruchomości stawów kończyn dolnych statystycznie istotne różnice obserwowano w pomiarze kąta podkolanowego u chorych z ograniczeniem pozycji wyjściowej (grupa leczona 16,0° vs grupa kontrolna 22,4°; p<0,001), u chorych z ograniczeniem ruchomości (grupa leczona 142,9° vs grupa kontrolna 136,5°; p=0,049) oraz w teście Silverskiolda przy zgiętym i wyprostowanym stawie kolanowym (tabela 11).

Tabela 11 . Ocena stopnia ruchomości w stawach w grupie badanej i kontrolnej po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Staw biodrowy (odwiedzenie) [n, (%)]			
norma	87 (50,3)	86 (52,1)	df=1
ograniczenie ruchomości	86 (49,7)	79 (47,9)	p*=0,736
Staw biodrowy (odwiedzenie) –chorzy z ograniczeniem ruchomości	n=86	n=79	
średnia (SD)	30,0 (9,0)	27,9 (8,2)	
mediana (Q1-Q3)	30 (25-35)	30 (20-30)	p <sup>t</sup> =0,179
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) pozycja wyjściowa ograniczona [n, (%)]			
norma	86 (49,7)	92 (55,8)	df=1
ograniczenie ruchomości	87 (50,3)	73 (44,2)	p*=0,266
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) –chorzy z ograniczeniem pozycji wyjściowej	n=87	n=73	
średnia (SD)	16,0 (10,9)	22,4 (11,8)	
mediana (Q1-Q3)	10 (10-20)	20 (10-30)	p <sup>s</sup> <0,001
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) chorzy z ograniczeniem ruchomości	n=153	n=140	
średnia (SD)	142,9 (18,3)	136,5 (23,4)	
mediana (Q1-Q3)	145 (130-160)	140 (125-155)	p <sup>s</sup> =0,049
test Silverskiolda – wyprostowany staw kolanowy	n=171	n=165	
średnia (SD)	1,4 (11,5)	-2,9 (12,3)	
mediana (Q1-Q3)	0 (0 do 10)	0 (-7 do 5)	p <sup>s</sup> =0,001

test Silverskiolda – zgięty staw kolanowy	n=171	n=165	
średnia (SD)	9,9 (9,2)	4,8 (10,2)	
mediana (Q1-Q3)	10 (5-15)	5 (0 do 10)	p <sup>s</sup> <0,001

p<sup>s</sup> -test Mann-Whitney; p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody; p<sup>t</sup> –test t-studenta dla jednorodnych wariancji

Badając stopień różnic pomiędzy grupą leczoną i kontrolną w statycznych pomiarach kończyn nie obserwowano znamiennych różnic z wyjątkiem odsetka dzieci, u których zaobserwowano różnicę w obwodzie uda między kończynami. W grupie leczonej różnicę taką obserwowano u 22,5% dzieci, natomiast w grupie kontrolnej u 32,1% dzieci (p=0,048) (tabela 12).

Tabela 12. Statyczne pomiary kończyn w grupie badanej i kontrolnej po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Różnica w długości między kończynami [n, (%)] bez różnicy różniły się	n=172  132 (76,7) 40 (23,3)	  116 (70,3) 49 (29,7)	  df=1 p*=0,180
stopień różnic w długości między kończynami [n, (%)] 0,5 cm 1,0 cm 1,5 cm 2,0 cm	n=40  5 (12,5) 32 (80,0) 2 (5,0) 1 (2,5)	n=49  5 (10,2) 35 (71,4) 5 (10,2) 4 (8,2)	    p**=0,565
Różnica w obwodzie uda między kończynami [n, (%)] bez różnicy różniły się	  134 (77,5) 39 (22,5)	  112 (67,9) 53 (32,1)	  df=1 p*=0,048
stopień różnic w obwodzie uda między kończynami [n, (%)]	n=39	n=53	p**=0,502

0,5 cm	5 (12,8)	9 (17,0)	
1,0 cm	21 (53,9)	22 (41,5)	
1,5 cm	6 (15,4)	4 (7,6)	
2,0 cm	5 (12,8)	14 (26,4)	
2,5 cm	1 (2,6)	2 (3,8)	
3,0 cm	1 (2,6)	1 (1,9)	
3,5 cm	0	1 (1,9)	
Różnica w obwodzie podudzia między kończynami [n, (%)]	n=172		
bez różnicy	119 (69,2)	101 (61,2)	df=1
różniły się	53 (30,8)	64 (38,8)	p*=0,124
stopień różnic w obwodzie podudzia między kończynami [n, (%)]	n=53	n=64	
0,5 cm	10 (18,9)	13 (20,3)	
1,0 cm	29 (54,7)	25 (39,1)	
1,5 cm	5 (9,4)	9 (14,1)	
2,0 cm	3 (5,7)	11 (17,2)	
2,5 cm	2 (3,8)	1 (1,6)	
3,0 cm	4 (7,6)	5 (7,8)	p**=0,308

p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody; p\*\* -test dokładny Fishera;

U badanych dzieci starano się także wykonać test końca palca, jednakże testu tego nie udało się wykonać aż u 39% dzieci z grupy leczonej. Wśród dzieci u których wynik testu nie był prawidłowy większą średnią odległość pomiędzy trzecim palcem ręki a paluchem stopy obserwowano w grupie kontrolnej (tabela 13).

Tabela 13. Test końca palca w grupie badanej i kontrolnej po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Test końca palca [n, (%)]	n=173	n=107	
norma	4 (2,3)	3 (2,8)	
nieprawidłowy	101 (58,4)	100 (93,5)	
nie wykonano	68 (39,3)	4 (3,7)	p <sup>**</sup> <0,001
Wyniki testu końca palca w grupie nieprawidłowych	n=101	n=100	
średnia (SD)	10,9 (6,9)	15,2 (9,1)	
mediana (Q1-Q3)	10 (5-10)	15 (7-21)	p <sup>§</sup> =0,002

p<sup>§</sup> -test Mann-Whitney; p<sup>\*\*</sup> -test dokładny Fishera;

Kolejno dzieci włączone do badania przebadano po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki. W grupie leczonej zaobserwowano mniejsze napięcie mięśniowe w skali Ashworth. Stwierdzono także, że większy odsetek leczonych dzieci prezentował pożądany wzorec ułożenia stopy podczas fazy obciążania kończyny dolnej (tabela 14).

Tabela 14 . Porównanie grupy badanej i kontrolnej w skali Ashworth, ZSSF i ZSP po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Ashworth [n, (%)]			
0	80 (46,2)	8 (4,9)	
1	49 (28,3)	98 (59,4)	
1+	0	0	
2	21 (12,1)	19 (11,5)	
3	14 (8,1)	18 (10,9)	df=4
4	9 (5,2)	22 (13,3)	p <sup>*</sup> <0,001
Ashworth			
średnia, (SD)	0,98 (1,16)	1,68 (1,16)	
mediana (Q1-Q3)	1 (0-2)	1 (1-2)	p <sup>§</sup> <0,0001

ZSSF [n, (%)]			
nie chodzi	41 (23,7)	30 (18,2)	df=2 p*=0,389
chodzi z pomocą	33 (19,1)	38 (23,0)	
chodzi sam	99 (57,2)	97 (58,8)	
ZSP [n, (%)]	[n=173]	[n=157]	
0	36 (20,8)	20 (12,7)	df=4 p*<0,001
1	19 (11,0)	55 (35,0)	
2	34 (19,7)	40 (25,5)	
3	63 (36,4)	38 (24,2)	
4	21 (12,1)	4 (2,6)	

p<sup>s</sup> -test Mann-Whitney; p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody; p\*\* -test dokładny Fishera;

Analizując rodzaj stosowanej rehabilitacji, liczbę zabiegów rehabilitacyjnych w tygodniu oraz miejsce wykonywania tych zabiegów obserwowano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupą leczoną a grupą kontrolną. Dzieci leczone w większym odsetku nie miały wykonywanych zabiegów rehabilitacyjnych, więcej z nich miało wykonywane zabiegi zaledwie dwa razy w tygodniu oraz częściej miały wykonywane zabiegi w domu (tabela 15).

Tabela 15. Zabiegi rehabilitacyjne w grupie badanej i kontrolnej po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Rodzaj rehabilitacji [n, (%)]			
Brak	33 (19,1)	15 (9,1)	df=2 p*=0,012
Klasyczna	47 (27,2)	62 (37,6)	
NDT	93 (53,8)	88 (53,3)	
Liczba zabiegów w tygodniu [n, (%)]			
0	33 (19,1)	15 (9,1)	df=3 p*<0,001
2	34 (19,7)	4 (2,4)	
3	21 (12,1)	34 (20,6)	
6	85 (49,1)	112 (67,9)	

Miejsce zabiegu [n, (%)]			
Dom	40 (23,1)	24 (14,5)	
Ośrodek dzienny	59 (34,1)	77 (46,7)	df=2
Ośrodek stacjonarny	74 (42,8)	64 (38,8)	p*=0,031

p<sup>s</sup> -test Mann-Whitney; p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody;

Zgodnie z protokołem u dzieci objętych badaniem oceniano także stopień ruchomości w stawach. Mimo, że nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w odsetku dzieci, które osiągnęły normę w zakresie odwiedzenia w stawie biodrowym, w ROM stawu kolanowego w pozycji wyjściowej to w grupie, w której obserwowano ograniczenie ruchomości stwierdzono statystycznie istotnie większy zakres odwiedzenia w stawie biodrowym (28,8° vs 24,7° p=0,006), mniejszą średnią wartość ROM stawu kolanowego u chorych z ograniczoną pozycją wyjściową (18,6° vs 23,8° p=0,003) oraz większą średnią wartość ROM stawu kolanowego badaną od pozycji wyjściowej 0° (140,5° vs 132,2° p=0,004). Obserwowano także różnice w wartości testu Silverskiolda przy zgiętym i wyprostowanym stawie kolanowym (tabela 16).

Tabela 16. Ocena stopnia ruchomości w stawach w grupie badanej i kontrolnej po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Staw biodrowy (odwiedzenie) [n, (%)]			
norma	90 (52,0)	82 (49,7)	df=1
ograniczenie ruchomości	83 (48,0)	83 (50,3)	p*=0,669
Staw biodrowy (odwiedzenie) –chorzy z ograniczeniem ruchomości	n=83	n=83	
średnia (SD)	28,8 (9,8)	24,7 (7,5)	
mediana (Q1-Q3)	30 (20-40)	25 (20-30)	p <sup>t</sup> =0,006
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy)			
pozycja wyjściowa ograniczona [n, (%)]			
norma	92 (53,2)	74 (44,9)	df=1
ograniczenie ruchomości	81 (46,8)	91 (55,2)	p*=0,126

ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) – chorzy z ograniczeniem pozycji wyjściowej	n=81	n=91	
średnia (SD)	18,6 (11,4)	23,8 (11,7)	
mediana (Q1-Q3)	15 (10-30)	20 (10-30)	$p^s=0,003$
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) [n, (%)]			
norma	22 (12,7)	22 (13,3)	df=1
ograniczenie ruchomości	151 (87,3)	143 (86,7)	$p^*=0,866$
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) – chorzy z ograniczeniem ruchomości	n=151	n=143	
średnia (SD)	140,5 (19,3)	132,2 (22,7)	
mediana (Q1-Q3)	140 (125-160)	135 (115-150)	$p^s=0,004$
test Silverskiolda – wyprostowany staw kolanowy	n=171	n=165	
średnia (SD)	1,4 (10,0)	-4,3 (12,6)	
mediana (Q1-Q3)	0 (-5 do 10)	0 (-10 do 2)	$p^s<0,001$
test Silverskiolda – zgięty staw kolanowy	n=171	n=165	
średnia (SD)	8,4 (9,6)	2,9 (11,1)	
mediana (Q1-Q3)	10 (0-15)	5 (-2 do 10)	$p^s<0,001$

$p^s$  -test Mann-Whitney;  $p^*$  -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody;  $p^t$  –test t-studenta dla jednorodnych wariancji

Po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki leku obserwowano w grupie leczonych dzieci mniejszy odsetek dzieci, u których obserwowano różnice w obwodzie uda oraz w obwodzie podudzia w porównaniu do grupy kontrolnej. Obserwowane różnice były statystycznie istotne (tabela 17).



Tabela 17. Statyczne pomiary kończyn w grupie badanej i kontrolnej po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

	<b>grupa leczona</b> <b>[n=173]</b>	<b>grupa kontrolna</b> <b>[n=165]</b>	<b>p</b>
Różnica w długości między kończynami [n, (%)]			
bez różnicy	136 (78,6)	116 (70,3)	df=1
różniły się	37 (21,4)	49 (29,7)	p*=0,080
stopień różnic w długości między kończynami [n, (%)]	n=37	n=49	
0,5 cm	4 (10,8)	5 (10,2)	
1,0 cm	31 (83,8)	35 (71,4)	
1,5 cm	1 (2,7)	5 (10,2)	
2,0 cm	1 (2,7)	3 (6,1)	
3,0 cm	0	1 (2,0)	p**=0,589
Różnica w obwodzie uda między kończynami [n, (%)]			
bez różnicy	135 (78,0)	111 (67,3)	df=1
różniły się	38 (22,0)	54 (32,7)	p*=0,026
stopień różnic w obwodzie uda między kończynami [n, (%)]	n=38	n=54	
0,5 cm	5 (13,2)	9 (16,7)	
1,0 cm	18 (47,4)	24 (44,4)	
1,5 cm	6 (15,8)	5 (9,3)	
2,0 cm	6 (15,8)	11 (20,4)	
2,5 cm	2 (5,3)	2 (3,7)	
3,0 cm	1 (2,6)	2 (3,7)	
3,5 cm	0	1 (1,9)	p**=0,945
Różnica w obwodzie podudzia między kończynami [n, (%)]	n=172		
bez różnicy	128 (74,4)	101 (61,2)	df=1
różniły się	44 (25,6)	64 (38,8)	p*=0,009

stopień różnic w obwodzie podudzia między kończynami [n, (%)]	n=44	n=64	
0,5 cm	7 (15,9)	14 (21,9)	
1,0 cm	23 (52,3)	23 (35,9)	
1,5 cm	2 (4,6)	9 (14,1)	
2,0 cm	10 (22,7)	12 (18,8)	
2,5 cm	1 (2,3)	1 (1,6)	
3,0 cm	1 (2,3)	5 (7,8)	p <sup>**</sup> =0,282

p<sup>\*</sup> -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody; p<sup>\*\*</sup> -test dokładny Fishera;

W teście końca palca w grupie wyników nieprawidłowych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki, średnia odległość w grupie leczonej była mniejsza w porównaniu do grupy kontrolnej (10,3 cm vs 16,4 cm, p<0,001) (tabela 18).

Tabela 18 . Test końca palca w grupie badanej i kontrolnej po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Test końca palca [n, (%)]	n=173	n=107	
norma	1 (0,6)	0	
nieprawidłowy	102 (59,0)	103 (96,3)	
nie wykonano	70 (40,5)	4 (3,7)	p <sup>**</sup> <0,001
Wyniki testu końca palca w grupie nieprawidłowych	n=102	n=103	
średnia (SD)	10,3 (6,7)	16,4 (8,7)	
mediana (Q1-Q3)	10 (5-10)	15 (10-24)	p <sup>§</sup> <0,001

p<sup>§</sup> -test Mann-Whitney; p<sup>\*</sup> -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody; p<sup>\*\*</sup> -test dokładny Fishera;

## Różnice pomiędzy grupą leczoną a grupą kontrolną - II dawka leku

Dzieci objęte leczeniem zapraszane były zgodnie z protokołem badania na kolejną wizytę lekarską w celu oceny wskazań do podania drugiej dawki leku. Do podania drugiej dawki leku zakwalifikowano 116 dzieci. Pozostałe dzieci nie zgłosiły się ze względu na mało satysfakcjonujący według rodziców efekt terapii.

Średni czas jaki upłynął od podania pierwszej dawki do podania drugiej wynosił 19,6 tygodnia (SD=8,3).

Tabela 19 . Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej przed podaniem drugiej dawki

	grupa leczona [n=116]	grupa kontrolna [n=165]	p
Wiek średnia, (SD) mediana (Q1-Q3)	10,3 (3,8) 9 (7-14)	9,2 (3,8) 8 (6-13)	p <sup>\$</sup> =0,027
Wiek [n, (%)]			
do 5 lat	8 (6,9)	31 (18,8)	
>5 do 10 lat	57 (49,1)	73 (44,2)	
>10 do 15 lat	40 (34,5)	51 (30,9)	df=3
>15 lat	11 (9,5)	10 (6,1)	p*=0,035
Płeć [n, (%)]			
Kobieta	51 (44,0)	67 (40,6)	df=1
Mężczyzna	65 (56,0)	98 (59,4)	p*=0,574
Rozpoznanie [n, (%)]			
Dipareza	86 (58,6)	106 (64,2)	
Hemipareza	26 (22,4)	43 (26,1)	df=2
Tetrapareza	22 (19,0)	16 (9,7)	p*=0,080
Kończyny objęte niedowładem [n, (%)]			
Prawa	63 (54,3)	85 (51,5)	df=1
Lewa	53 (45,7)	80 (48,5)	p*=0,644

Przed podaniem drugiej dawki u dzieci objętych badaniem wykonano identyczne badania jak w okresie leczenia pierwszą dawką leku. Wyniki uzyskane w grupie leczonej porównano z grupą kontrolną co pozwoliło na stwierdzenie obecności różnic w odniesieniu do parametrów obserwowanych w grupie odniesienia (kontrolnej) w początkowym okresie obserwacji. Przed podaniem drugiej dawki obserwowano statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupą leczoną a grupą kontrolną w skali Ashworth oraz w Zmodyfikowanej Skali Porządkowej na korzyść grupy leczonej (tabela 20).

Tabela 20. Porównanie grupy badanej i kontrolnej w skali Ashworth, ZSSF i ZSP przed podaniem drugiej dawki

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Ashworth [n, (%)]			
0	62 (35,8)	8 (4,9)	
1	66 (38,2)	100 (60,6)	
1+	0	0	
2	19 (11,0)	18 (10,9)	
3	20 (11,6)	17 (10,3)	df=4
4	6 (3,5)	22 (13,3)	p* < 0,001
Ashworth średnia, (SD)	1,09 (1,11)	1,67 (1,15)	
mediana (Q1-Q3)	1 (0-2)	1 (1-2)	p <sup>s</sup> < 0,0001
ZSSF [n, (%)]	[n=119]	[n=165]	
nie chodzi	30 (25,2)	28 (17,0)	
chodzi z pomocą	30 (25,2)	41 (24,8)	df=2
chodzi sam	59 (49,6)	96 (58,2)	p* = 0,198
ZSP [n, (%)]	[n=116]	[n=157]	
0	22 (19,0)	16 (10,2)	
1	15 (12,9)	66 (42,0)	
2	25 (21,6)	36 (22,9)	
3	47 (40,5)	35 (22,3)	
4	7 (6,0)	4 (2,6)	p <sup>s</sup> < 0,001

Przed podaniem drugiej dawki leku nadal obserwowano utrzymującą się dysproporcję pomiędzy grupą leczoną a grupą kontrolną w rodzaju stosowanej rehabilitacji (tabela 21).

Tabela 21. Zabiegi rehabilitacyjne w grupie badanej i kontrolnej przed podaniem drugiej dawki

	grupa leczona [n=116]	grupa kontrolna [n=165]	p
Rodzaj rehabilitacji [n, (%)]			
Brak	28 (24,1)	21 (12,7)	df=2 p*=0,014
Klasyczna	27 (23,3)	59 (35,8)	
NDT	61 (52,6)	85 (51,5)	
Liczba zabiegów w tygodniu [n, (%)]			
0	28 (24,1)	21 (12,7)	df=3 p*=0,001
2	20 (17,2)	15 (9,1)	
3	11 (9,5)	38 (23,0)	
6	57 (49,1)	91 (55,2)	
Miejsce zabiegu [n, (%)]			
Dom	30 (25,9)	27 (16,4)	df=2 p*=0,145
Ośrodek dzienny	47 (40,5)	73 (44,2)	
Ośrodek stacjonarny	39 (33,6)	65 (39,4)	

p<sup>s</sup> -test Mann-Whitney; p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody;

Oceniając parametry pomiarów goniometrycznych zaobserwowano, że przed podaniem drugiej dawki leku jedynym parametrem, dla którego obserwowano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami był ROM stawu kolanowego u chorych z ograniczeniem pozycji wyjściowej (20,1° vs 25,5°; p=0,016) oraz wyniki testu Silverskiolda przy wyprostowanym i zgiętym stawie kolanowym (tabela 22).

Tabela 22. Ocena stopnia ruchomości w stawach w grupie badanej i kontrolnej przed podaniem drugiej dawki

	grupa leczona [n=116]	grupa kontrolna [n=165]	p
ROM stawu biodrowego (odwiedzenie) [n, (%)]			
norma	62 (53,4)	80 (48,5)	df=1
ograniczenie ruchomości	54 (46,6)	85 (51,5)	p*=0,413
ROM stawu biodrowego (odwiedzenie) –chorzy z ograniczeniem ruchomości	n=54	n=85	
średnia (SD)	25,2 (8,5)	22,8 (8,1)	
mediana (Q1-Q3)	25 (20-30)	20 (20-30)	p <sup>†</sup> =0,054
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) – pozycja wyjściowa ograniczona [n, (%)]			
norma	59 (50,9)	71 (43,0)	df=1
ograniczenie ruchomości	57 (49,1)	94 (57,0)	p*=0,195
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) – chorzy z ograniczeniem pozycji wyjściowej	n=57	n=94	
średnia (SD)	20,1 (11,4)	25,5 (13,1)	
mediana (Q1-Q3)	20 (10-30)	20 (15-30)	p <sup>§</sup> =0,016
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) - [n, (%)]			
norma	15 (12,9)	14 (8,5)	df=1
ograniczenie ruchomości	101 (87,1)	151 (91,5)	p*=0,228
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) – chorzy z ograniczeniem ruchomości			
średnia (SD)	n=101	n=151	
mediana (Q1-Q3)	139,2 (18,7)	132,0 (24,5)	
	140 (125-155)	135 (120-150)	p <sup>§</sup> =0,073
test Silverskiolda – wyprostowany staw kolanowy	n=114	n=165	
średnia (SD)	1,01 (9,7)	-6,4 (12,9)	
mediana (Q1-Q3)	0 (-5 do 5)	-5 (-10 do 0)	p <sup>§</sup> <0,001

test Silverskiolda – zgięty staw kolanowy	n=114	n=165	
średnia (SD)	7,5 (8,6)	0,62 (11,3)	
mediana (Q1-Q3)	5 (0-15)	0 (-5 do 10)	p <sup>s</sup> <0,001

p<sup>s</sup> -test Mann-Whitney; p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody; p<sup>t</sup> –test t-studenta dla jednorodnych wariancji

Przed podaniem drugiej dawki obserwowano także utrzymujące się statystycznie istotne różnice w wynikach testu końca palca wykonanego w grupie leczonej w odniesieniu do grupy kontrolnej (tabela 23).

Tabela 23. Test końca palca w grupie badanej i kontrolnej przed podaniem drugiej dawki

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Test końca palca [n, (%)]			
norma	5 (2,9)	0	
nieprawidłowy	66 (38,2)	103 (62,4)	
nie wykonano	102 (59,0)	62 (37,6)	p <sup>**</sup> <0,001
Wyniki testu końca palca w grupie nieprawidłowych	n=66	n=103	
średnia (SD)	11,1 (6,3)	20,8 (9,6)	
mediana (Q1-Q3)	10 (6-15)	20 (14-30)	p <sup>s</sup> <0,001

p<sup>s</sup> -test Mann-Whitney; p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody; p<sup>\*\*</sup> -test dokładny Fishera;

Następnie zgodnie z wymogami zaplanowanego leczenia wszystkim 116 dzieciom, które zgłosiły się w odpowiednim terminie podano drugą dawkę leku.

W grupie leczonej najwięcej bo 102 (87,9%) dzieci nastrzykiwane miało mięśnie brzuchate łydki, 82 (70,7%) dzieci nastrzykiwane miało mięśnie kulszowo-goleniowe, a 12 (10,3%) mięśnie przywodziciele. W zależności od charakteru niedowładu lek podawano na kilku poziomach mięśni i tak 38 (32,8%) dzieci nastrzykiwane miało 1 poziom mięśni, 76 (65,5%) nastrzykiwane miało 2 poziomy mięśni a 2 (1,7%) dzieci -3 poziomy.

Po upływie 3 i 12 tygodni od podania drugiej dawki leku wykonano kolejne kontrole, które miały ocenić skuteczność zastosowanego leczenia. W grupie badanych dzieci obserwowano utrzymującą się statystycznie istotną różnicę w ocenie stopnia spastyczności w czasie biernego ruchu kończyną pomiędzy grupą leczoną a grupą kontrolną (średnia w skali Ashworth: 1,25 vs 1,66;  $p=0,0004$ ). Podobnie u większego odsetka dzieci z grupy leczonej obserwowano korzystniejszy wzorzec chodu, ale i w grupie tej większy odsetek dzieci nie chodzących. Nie obserwowano znamiennej różnic w Zmodyfikowanej Skali Samodzielności Funkcjonalnej (tabela 24).

Tabela 24. Porównanie grupy badanej i kontrolnej w skali MAS, ZSSF i ZSP po 3 tygodniach od podania drugiej dawki

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
(MAS) Ashworth [n, (%)]			
0	46 (26,6)	9 (5,5)	
1	75 (43,4)	99 (60,0)	
1+	2 (1,2)	0	
2	20 (11,6)	18 (10,9)	
3	22 (12,7)	17 (10,3)	
4	8 (4,6)	22 (13,3)	$p^{**}<0,001$
Ashworth			
średnia, (SD)	1,25 (1,12)	1,66 (1,16)	
mediana (Q1-Q3)	1 (0-2)	1 (1-2)	$p^{\$}=0,0004$
ZSSF [n, (%)]	[n=120]	[n=165]	
nie chodzi	29 (24,2)	28 (17,0)	
chodzi z pomocą	28 (23,3)	39 (23,6)	df=2
chodzi sam	63 (52,5)	98 (59,4)	$p^{*}=0,303$
ZSP [n, (%)]	[n=116]	[n=157]	
0	24 (20,7)	18 (11,5)	
1	15 (12,9)	57 (36,3)	
2	18 (15,5)	37 (23,6)	
3	43 (37,1)	40 (25,5)	df=4
4	16 (13,8)	5 (3,2)	$p^{*}<0,001$



$p^{\$}$  -test Mann-Whitney;  $p^*$  -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody;  $p^{**}$  -test dokładny Fishera;

Po 3 tygodniach od podania drugiej dawki obserwowano różnice w częstości i rodzaju rehabilitacji oraz różnice w proporcjach dzieci, które były poddawane zabiegom rehabilitacyjnym w różnych miejscach, jak dom, ośrodek dzienny lub ośrodek stacjonarny.

Tabela 25. Zabiegi rehabilitacyjne w grupie badanej i kontrolnej po 3 tygodniach od podania drugiej dawki

	grupa leczona [n=116]	grupa kontrolna [n=165]	p
Rodzaj rehabilitacji [n, (%)]			
Brak	27 (23,3)	15 (9,1)	df=2 $p^*=0,003$
Klasyczna	31 (26,7)	62 (37,6)	
NDT	58 (50,0)	88 (53,3)	
Liczba zabiegów w tygodniu [n, (%)]			
0	27 (23,3)	15 (9,1)	df=3 $p^*=0,001$
2	20 (17,2)	4 (2,4)	
3	10 (8,6)	34 (20,6)	
6	59 (50,9)	112 (67,9)	
Miejsce zabiegu [n, (%)]			
Dom	29 (25,0)	21 (12,7)	df=2 $p^*=0,029$
Ośrodek dzienny	49 (42,2)	78 (47,3)	
Ośrodek stacjonarny	38 (32,8)	66 (40,0)	

$p^{\$}$  -test Mann-Whitney;  $p^*$  -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody;

Jak w pozostałych przypadkach, także po 3 tygodniach od podania drugiej dawki wśród dzieci objętych leczeniem wykonano pomiary goniometryczne. Porównując uzyskane wyniki z wynikami grupy kontrolnej badanej po 3 tygodniach od włączenia do badania zaobserwowano, że mniejszy odsetek dzieci w grupie leczonej prezentuje ograniczenie odwiedzenia w stawie biodrowym, jednak obserwowana różnica pomiędzy grupami nie była statystycznie istotna. Różnice statystycznie istotne zaobserwowano

w ROM stawu biodrowego u chorych z ograniczeniem ruchomości, odsetku dzieci mających ograniczenie ruchomości przy badaniu ROM stawu kolanowego z ograniczeniem pozycji wyjściowej. Obserwowano także różnice w średnim ROM stawu kolanowego u dzieci z ograniczeniem ruchomości oraz w wynikach testu Silverskiolda (tabela 26).

Tabela 26. Ocena stopnia ruchomości w stawach w grupie badanej i kontrolnej po 3 tygodniach od podania drugiej dawki

	grupa leczona [n=117]	grupa kontrolna [n=165]	p
ROM stawu biodrowego (odwiedzenie) [n, (%)]			
norma	73 (62,4)	86 (52,1)	df=1
ograniczenie ruchomości	44 (37,6)	79 (47,9)	p*=0,087
ROM stawu biodrowego (odwiedzenie) –chorzy z ograniczeniem ruchomości	n=44	n=79	
średnia (SD)	25,1 (8,9)	27,9 (8,2)	
mediana (Q1-Q3)	30 (20-30)	30 (20-30)	p <sup>t</sup> =0,041
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) –pozycja wyjściowa ograniczona [n, (%)]	[n=116]		
norma	82 (70,7)	92 (55,8)	df=1
ograniczenie ruchomości	34 (29,3)	73 (44,2)	p*=0,011
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) –chorzy z ograniczeniem pozycji wyjściowej	n=34	n=73	
średnia (SD)	19,1 (9,6)	22,4 (11,8)	
mediana (Q1-Q3)	20 (10-25)	20 (10-30)	p <sup>s</sup> =0,202
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) [n, (%)]	[n=116]		
norma	17 (14,7)	25 (15,2)	df=1
ograniczenie ruchomości	99 (85,3)	140 (84,9)	p*=0,909

ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) – chorzy z ograniczeniem ruchomości	n=99	n=140	
średnia (SD)	144,0 (16,7)	136,5 (23,4)	
mediana (Q1-Q3)	145 (130-160)	140 (125-155)	p <sup>s</sup> =0,044
test Silverskiolda – wyprostowany staw kolanowy	[n=114]	[n=165]	
średnia (SD)	4,18 (10,10)	-2,87 (12,32)	
mediana (Q1-Q3)	5 (0 do 10)	0 (-7 do 5)	p <sup>s</sup> <0,001
test Silverskiolda – zgięty staw kolanowy	[n=114]	[n=165]	
średnia (SD)	11,7 (9,4)	4,8 (10,2)	
mediana (Q1-Q3)	10 (5-20)	5 (0-10)	p <sup>s</sup> <0,001

p<sup>s</sup> -test Mann-Whitney; p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody; p<sup>t</sup> –test t-studenta dla jednorodnych wariancji

Po 3 tygodniach od podania drugiej dawki w grupie leczonej obserwowano korzystne wyniki testu końca palca, zarówno w stosunku do proporcji dzieci, u których osiągnięto normę, jak i w średnich wartościach dla dzieci, których wyniki były nieprawidłowe (tabela 27).

Tabela 27. Test końca palca w grupie badanej i kontrolnej po 3 tygodniach od podania drugiej dawki

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Test końca palca [n, (%)]			
norma	16 (9,2)	3 (1,8)	
nieprawidłowy	49 (28,3)	100 (60,6)	
nie wykonano	108 (62,4)	62 (37,6)	p <sup>**</sup> <0,001
Wyniki testu końca palca w grupie nieprawidłowych	[n=49]	n=100	
średnia (SD)	9,3 (4,8)	15,2 (9,1)	
mediana (Q1-Q3)	10 (5-10)	15 (7-21)	p <sup>s</sup> <0,001

p<sup>s</sup> -test Mann-Whitney; p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody; p<sup>\*\*</sup> -test dokładny Fishera;

Kolejno obserwowano badaną grupę dzieci po 12 tygodniach od podania drugiej dawki leku. Podobnie jak w poprzednich porównaniach nadal obserwowano statystycznie istotne różnice między grupą badaną a kontrolną w skali Ashworth oraz zmodyfikowanej skali porządkowej (tabela 28).

Tabela 28 . Porównanie grupy badanej i kontrolnej w skali MAS, ZSSF i ZSP po 12 tygodniach od podania drugiej dawki

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
(MAS)Ashworth [n, (%)]			
0	82 (47,4)	8 (4,8)	
1	46 (26,6)	98 (59,4)	
1+	2 (1,2)	0	
2	19 (11,0)	19 (11,5)	
3	17 (9,8)	18 (10,9)	
4	7 (4,0)	22 (13,3)	p**<0,001
(MAS)Ashworth średnia, (SD)	0,96 (1,16)	1,68 (1,16)	
mediana (Q1-Q3)	1 (0-1.5)	1 (1-2)	p <sup>\$</sup> <0,0001
ZSSF [n, (%)]	[n=116]	[n=165]	
nie chodzi	26 (22,4)	30 (18,2)	
chodzi z pomocą	30 (25,9)	38 (23,0)	df=2
chodzi sam	60 (51,7)	97 (58,8)	p*=0,485
ZSP [n, (%)]	[n=116]	[n=157]	
0	22 (19,0)	20 (12,7)	
1	14 (12,1)	55 (35,0)	
2	21 (18,1)	40 (25,5)	
3	45 (38,8)	38 (24,2)	df=4
4	14 (12,1)	4 (2,6)	p*<0,001

p<sup>\$</sup> -test Mann-Whitney; p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody; p\*\* -test dokładny Fishera;

Nadal obserwowano także statystyczne istotne różnice w rodzaju rehabilitacji oraz liczbie zabiegów rehabilitacyjnych w tygodniu. Natomiast w odróżnieniu od

stwierdzanych znamienych różnic po 3 tygodniach od podania drugiej dawki, po 12 tygodniach obserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tabela 29. Zabiegi rehabilitacyjne w grupie badanej i kontrolnej po 12 tygodniach od podania drugiej dawki

	grupa leczona [n=116]	grupa kontrolna [n=165]	p
Rodzaj rehabilitacji [n, (%)]			
Brak	24 (20,7)	15 (9,1)	df=2 p*=0,011
Klasyczna	31 (26,7)	62 (37,6)	
NDT	61 (52,6)	88 (53,3)	
Liczba zabiegów w tygodniu [n, (%)]			
0	24 (20,7)	15 (9,1)	df=3 p*<0,001
2	19 (16,4)	4 (2,4)	
3	11 (9,5)	34 (20,6)	
6	62 (53,4)	112 (67,9)	
Miejsce zabiegu [n, (%)]			
Dom	26 (22,4)	24 (14,5)	df=2 p*=0,222
Ośrodek dzienny	47 (40,5)	77 (46,7)	
Ośrodek stacjonarny	43 (37,1)	64 (38,8)	

p<sup>s</sup> -test Mann-Whitney; p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody;

Po 12 tygodniach od podania drugiej dawki w ocenie pomiarów goniometrycznych grupa leczona różniła się od grupy kontrolnej w proporcji dzieci z prawidłowymi wartościami ROM stawu kolanowego pozycji wyjściowej oraz wartości kąta ROM stawu kolanowego pozycji wyjściowej dzieci, których wyniki pomiarów nie były prawidłowe. Obserwowano także różnice w średnich wartościach kątów ROM stawu kolanowego u dzieci z ograniczeniem ruchomości oraz w wynikach testu Silverskiolda przy wyprostowanym i zgiętym stawie kolanowym (tabela 30).

Tabela 30. Ocena stopnia ruchomości w stawach w grupie badanej i kontrolnej po 12 tygodniach od podania drugiej dawki

	grupa leczona [n=116]	grupa kontrolna [n=165]	p
ROM stawu biodrowego (odwiedzenie) [n, (%)]			
norma	70 (60,3)	82 (49,7)	df=1
ograniczenie ruchomości	46 (39,7)	83 (50,3)	p*=0,078
ROM stawu biodrowego (odwiedzenie) –chorzy z ograniczeniem ruchomości	n=46	n=83	
średnia (SD)	25,3 (7,1)	24,7 (7,5)	
mediana (Q1-Q3)	25 (20-30)	25 (20-30)	p <sup>t</sup> =0,317
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) –pozycja wyjściowa ograniczona [n, (%)]			
norma	77 (66,4)	74 (44,85)	df=1
ograniczenie ruchomości	39 (33,6)	91 (55,15)	p*<0,001
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) –chorzy z ograniczeniem pozycji wyjściowej	n=39	n=91	
średnia (SD)	17,6 (8,6)	23,8 (11,7)	
mediana (Q1-Q3)	20 (10-20)	20 (10-30)	p <sup>s</sup> =0,005
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) [n, (%)]			
norma	21 (18,1)	22 (13,3)	df=1
ograniczenie ruchomości	95 (81,9)	143 (86,7)	p*=0,274
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) chorzy z ograniczeniem ruchomości	n=95	n=143	
średnia (SD)	141,6 (17,9)	132,2 (22,7)	
mediana (Q1-Q3)	140 (130-155)	135 (115-150)	p <sup>s</sup> =0,004

test Silverskiolda – wyprostowany staw kolanowy	[n=114]	[n=165]	
średnia (SD)	3,38 (9,56)	-4,33 (12,65)	
mediana (Q1-Q3)	5 (0 do 10)	0 (-10 do 2)	p <sup>s</sup> <0,001
test Silverskiolda – zgięty staw kolanowy	[n=114]	[n=165]	
średnia (SD)	10,2 (9,3)	2,9 (11,1)	
mediana (Q1-Q3)	10 (5-15)	5 (-2 do 10)	p <sup>s</sup> <0,001

p<sup>s</sup> -test Mann-Whitney; p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody; p<sup>t</sup> –test t-studenta dla jednorodnych wariancji

Po 12 tygodniach od podania drugiej dawki nadal obserwowano statystycznie istotne różnice w wynikach testu końca palca, zarówno pod względem różnic w proporcjach dzieci, które osiągnęły wynik prawidłowy, miały wynik nieprawidłowy lub nie były w stanie wykonać tego badania, jak i w średnich wartościach brakującej odległości wśród dzieci, które test wykonały, ale nie uzyskały prawidłowego wyniku (tabela 31).

Tabela 31. Test końca palca w grupie badanej i kontrolnej po 12 tygodniach od podania drugiej dawki

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Test końca palca [n, (%)]			
norma	19 (11,0)	0	
nieprawidłowy	47 (27,2)	103 (62,4)	df=2
nie wykonano	107 (61,8)	62 (37,6)	p* < 0,001
Wyniki testu końca palca w grupie nieprawidłowych	n=47	n=103	
średnia (SD)	10,9 (5,2)	16,4 (8,7)	
mediana (Q1-Q3)	10 (8-11)	15 (10-24)	p <sup>s</sup> < 0,001

p<sup>s</sup> -test Mann-Whitney; p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody; p\*\* -test dokładny Fishera;

### Różnice pomiędzy grupą leczoną a grupą kontrolną - III dawka leku

W badaniu starano się ocenić w jaki sposób podawanie kolejnych dawek leku wpłynie na poprawę stanu klinicznego dzieci. W tym celu grupę dzieci, u których zastosowano drugą dawkę leku po odpowiednim czasie i po ocenie stanu klinicznego skierowano do podania trzeciej dawki leku. Efekt podania trzeciej dawki zbadano u 80 dzieci. Średni czas jaki upłynął od podania drugiej dawki do podania trzeciej dawki wynosił 22,1 tygodnia (SD=11,7).

Dzieci te podobnie jak w przypadku drugiej dawki porównano z wyjściowymi parametrami zdrowia obserwowanymi u dzieci z grupy kontrolnej odpowiednio w chwili włączenia do badania oraz po 3 i 12 tygodniach.

Analizując charakterystykę ogólną dzieci, którym podano trzecią dawkę leku zaobserwowano, że grupa dzieci leczonych różniła się znamienne od dzieci z grupy kontrolnej strukturą wieku – w grupie kontrolnej większy odsetek dzieci był w młodszej grupie wiekowej. W ocenie pozostałych parametrów porównywane grupy nie wykazywały statystycznie istotnych różnic.

Tabela 32. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej przed podaniem trzeciej dawki

	grupa leczona [n=80]	grupa kontrolna [n=165]	p
Wiek średnia, (SD) mediana (Q1-Q3)	10,2 (3,7) 9 (7-13,5)	9,2 (3,8) 8 (6-13)	p <sup>\$</sup> =0,074
Wiek [n, (%)] do 5 lat >5 do 10 lat >10 do 15 lat >15 lat	3 (3,8) 42 (52,5) 29 (36,3) 6 (7,5)	31 (18,8) 73 (44,2) 51 (30,9) 10 (6,1)	df=3 p*=0,017
Płeć [n, (%)] Kobieta Mężczyzna	38 (47,5) 42 (52,5)	67 (40,6) 98 (59,4)	df=1 p*=0,307



Rozpoznanie [n, (%)]			
Dipareza	46 (57,5)	106 (64,2)	
Hemipareza	18 (22,5)	43 (26,1)	df=2
Tetrapareza	16 (20,0)	16 (9,7)	p*=0,080
Kończyny objęte niedowładem [n, (%)]			
Prawa	42 (52,5)	85 (51,5)	df=1
Lewa	38 (47,5)	80 (48,5)	p*=0,885
Podany lek [n, (%)]			
Botox	27 (33,8)		
Dysport	53 (66,3)	---	---

Średni czas jaki upłynął od drugiej do podania trzeciej dawki leku wynosił 22,1 tygodni (SD=11,7). Przed podaniem trzeciej dawki leku obserwowano nadal utrzymujące się różnice pomiędzy grupą leczoną a grupą kontrolną w stopniu nasilenia spastyczności podczas biernego ruchu kończyną mierzoną skalą Ashworth.

Kolejno zgodnie z wymogami zaplanowanego leczenia dzieciom podano trzecią dawkę leku. W grupie leczonej 55 (68,8%) dzieci nastrzykiwane miało mięśnie brzuchate łydki, 66 (82,5%) dzieci nastrzykiwane miało mięśnie kulszowo-goleniowe, a 14 (17,5%) mięśnie przywodziciele. W zależności od charakteru niedowładów lek podawano na kilku poziomach mięśni i tak 27 (33,8%) dzieci nastrzykiwane miało 1 poziom mięśni, 51 (63,8%) nastrzykiwane miało 2 poziomy mięśni, a 2 (2,5%) dzieci -3 poziomy.

Dzieci poddane terapii przebadano następnie po 3 tygodniach od podania trzeciej dawki. Stwierdzono, że grupa leczona różniła się od grupy kontrolnej pomiarami skali Ashworth oraz w zmodyfikowanej skali porządkowej. Obserwowano także pewnych różnic w zmodyfikowanej skali samodzielności funkcjonalnej, jednak nie były one na tyle duże aby osiągnąć istotność statystyczną.

W zmodyfikowanej skali porządkowej można było zauważyć, że odsetek dzieci w porównywanych grupach, które w ogóle nie chodziły zbliżył się do siebie, natomiast więcej dzieci grupy leczonej w sposób pełny i stały obciążało stopę w czasie chodzenia oraz chodziło z propulsją.

Przed podaniem trzeciej dawki obserwowano także, że dzieci z grupy leczonej różniły się od grupy kontrolnej liczbą prowadzonych zabiegów rehabilitacyjnych.

#### **Różnice pomiędzy grupą leczoną a grupą kontrolną - IV dawka leku**

Następnie leczonym dzieciom podano czwartą dawkę leku. W grupie leczonej 31 (62,0%) dzieci nastrzykiwane miało mięśnie brzuchate łydki, 44 (88,0%) dzieci nastrzykiwane miało mięśnie kulszowo-goleniowe, a 10 (20,0%) mięśnie przywodziciele. Podobnie jak to miało miejsce w przypadku wcześniejszych dawek w zależności od charakteru niedowładu lek podawano na kilku poziomach mięśni i tak 15 (30,0%) dzieci nastrzykiwane miało 1 poziom mięśni, a 35 (70,0%) nastrzykiwane miało 2 poziomy mięśni. Żadne z dzieci nie miało nastrzykiwanych trzech poziomów mięśni.

Średni czas jaki upłynął od trzeciej do podania czwartej dawki leku wynosił 21,8 tygodni (SD=9,3).

Charakterystykę ogólną grupy poddanej terapii z grupą kontrolną oraz protokoły kontrolne zawarto w aneksie (załącznik nr.4 ; tabele 44-58).

Przed podaniem czwartej dawki nadal obserwowano statystycznie istotne różnice w wartościach MAS. Grupy różniły się także wartościami skali ZSSF oraz ZSP.

#### **Różnice pomiędzy grupą leczoną a grupą kontrolną - V dawka leku**

Następnie leczonym dzieciom podano piątą dawkę leku. W grupie leczonej 26 (63,4%) dzieci nastrzykiwane miało mięśnie brzuchate łydki, 31 (75,6%) dzieci nastrzykiwane miało mięśnie kulszowo-goleniowe, a 12 (29,3%) mięśnie przywodziciele.

W zależności od charakteru niedowładu lek podawano na kilku poziomach mięśni i tak 13 (31,7%) dzieci nastrzykiwane miało 1 poziom mięśni, a 28 (68,3%) nastrzykiwane miało 2 poziomy mięśni. Żadne z dzieci nie miało nastrzykiwanych trzech poziomów mięśni.

Po 3 tygodniach od podania piątej dawki leku grupa dzieci leczonych w porównaniu do grupy kontrolnej różniła się, podobnie jak przed podaniem piątej dawki, w wynikach skali Ashworth oraz w skali ZSP. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w ZSSF.

Przed podaniem piątej dawki leku możliwe było przeprowadzenie większości z założonych badań jedynie u 41 dzieci. Średni czas jaki upłynął od podania poprzedniej dawki leku wynosił średnio 25,2 tygodni (SD=9,9). Podobnie jak to miało miejsce w przypadku poprzednich dawek porównano charakterystyki ogólne wymienionych 41 dzieci grupy leczonej z grupą kontrolną i stwierdzono, że grupy te różniły się strukturą wieku oraz rozpoznaniem. Grupy nie różniły się natomiast rozkładem płci oraz stroną położenia kończyny (prawa, lewa), która objęta była niedowładem.

Przed podaniem piątej dawki leku grupa dzieci poddanych terapii różniła się od grupy kontrolnej w ocenie stopnia spastyczności podczas biernego ruchu kończyną oraz w sposobie ułożenia stopy podczas fazy obciążania kończyny dolnej.

### **Ocena skuteczności leczenia po podaniu I dawki leku**

Kolejnym etapem analizy była ocena skuteczności zastosowanego leczenia. Porównano dzieci leczone z dziećmi grupy kontrolnej analizując stopień poprawy obserwowany po upływie 3 oraz 12 tygodni od podania dawki leku. Pomiarów dzieci leczonych porównano z pomiarami dzieci grupy kontrolnej, które wykonano po 3 oraz 12 tygodniach od momentu włączenia ich do badania.

Leczenie uznano za skuteczne jeśli zaobserwowano:

- 1) poprawę w skali Ashworth'a o jedną kategorię
- 2) poprawę w ZSSF
- 3) poprawę w ZSP (uzyskali poprawę w wartości skali)
- 4) poprawę w zakresie ruchomości w stawie biodrowym, kolanowym i skokowym o 10 stopni
- 5) zmniejszenie różnic w obwodzie między kończynami (uda, podudzia) o 0,5 cm

Po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki leku poprawę w skali Ashworth zaobserwowano u 101 (58,4%) dzieci, nie obserwowano natomiast poprawy u dzieci będących w grupie kontrolnej. Zaobserwowano także, że większy odsetek dzieci leczonych uzyskał poprawę w skali ZSSF oraz ZSP (tabela 33).

Tabela 33. Analiza skuteczności leczenia po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Liczba dzieci, u których zaobserwowano poprawę w:			
Ashworth [n, (%)]	101 (58,4)	0	df=1 p* < 0,001
ZSSF [n, (%)]	12 (6,9)	2 (1,2)	df=1 p* = 0,008
ZSP [n, (%)]	90 (52,0)	16 (10,3)	df=1 p* < 0,001

p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody

Przeanalizowano także uzyskanie poprawy w pomiarach goniometrycznych.

W czasie pierwszych 3 tygodni od podania leku nieco więcej dzieci grupy leczonej uzyskało poprawę w ROM stawu biodrowego w pozycji odwiedzenia (8,7% vs 3,6%), jednak obserwowana różnica była na granicy istotności statystycznej (p=0,055). Nie zaobserwowano natomiast statystycznie istotnej różnicy w odsetku dzieci, które prezentowały poprawę w ROM stawu kolanowego z pozycji wyjściowej ograniczonej oraz ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy. W grupie dzieci leczonych zaobserwowano natomiast statystycznie większy odsetek dzieci, które uzyskały poprawę w wynikach testu Silverskiolda, zarówno przy wyprostowanym jak i zgiętym stawie kolanowym (tabela 34).

Tabela 34. Uzyskanie poprawy w wynikach pomiarów goniometrycznych w badanych grupach dzieci po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki leku.

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Liczba dzieci, u których zaobserwowano poprawę w:			
ROM stawu biodrowego (odwiedzenie) [n, (%)]	15 (8,7)	6 (3,6)	df=1 p* = 0,055

ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) –pozycja wyjściowa ograniczona [n, (%)]	54 (31,2)	52 (31,3)	df=1 p*=0,952
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) - [n, (%)]	87 (50,3)	73 (44,2)	df=1 p*=0,266
test Silverskiolda - wyprostowany staw kolanowy [n, (%)]	[n=171] 51 (29,8)	22 (13,3)	df=1 p*<0,001
test Silverskiolda – zgięty staw kolanowy [n, (%)]	[n=171] 59 (34,5)	32 (19,4)	df=1 p*=0,002

p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody

W celu określenia poprawy uzyskanej w trakcie opieki medycznej wykonywano także pomiary obwodów uda i podudzia obu kończyn. Analiza pokazała, że dzieci, które poddane były leczeniu znacznie częściej niż dzieci grupy kontrolnej uzyskiwały zmniejszenie obserwowanej różnicy w obwodach (tabela 35).

Tabela 35. Uzyskanie zmniejszenia różnic w obwodach uda i podudzia pomiędzy kończynami w badanych grupach dzieci.

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	
Liczba dzieci, u których zaobserwowano poprawę w:			p
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie uda [n, (%)]	24 (13,9)	5 (3,0)	df=1 p*<0,001
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie podudzia [n, (%)]	[n=172] 23 (13,4)	3 (1,8)	df=1 p*<0,001

p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody

## Ocena uzyskania poprawy po podaniu I dawki leku w zależności od wieku badanych dzieci

Jednym z elementów badania była ocena stopnia poprawy w zależności od wieku dziecka w chwili włączenia do badania. W grupie badanych dzieci wyodrębniono 3 grupy wiekowe: dzieci do 5 roku życia, dzieci powyżej 5 lat do 10 lat oraz dzieci powyżej 10 lat.

Do analizy poprawy wykorzystano ocenę ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy, test Silverskiolda wykonywany przy wyprostowanym stawie kolanowym oraz skalę Ashworth'a, odnotowane po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki leku. Średnie wartości ROM stawu kolanowego wzrastały wraz z wiekiem dzieci, jednak statystycznie istotne różnice obserwowano tylko dla różnic pomiędzy dziećmi w wieku do 5 roku życia a dziećmi w wieku powyżej 10 lat (ROM: 4,0° vs 13,0°; p=0,043). Analizując różnice w wynikach testu Silverskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym oraz wyniki w skali Ashworth'a nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic (tabela 36).

Tabela 36. Średni stopień poprawy obserwowany w okresie 3 tygodni od podania pierwszej dawki leku w badanych stawach w zależności od wieku leczonych dzieci.

średni stopień poprawy	do 5 rż	>5 do 10 rż	>10 rż
ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy) [średnia, (SD)]	4,0 (8,4)	10,4 (14,9)	13,0 (17,1)
	do 5 rż	p*=0,178	p*=0,043
	>5 do 10 rż	---	p*=0,584
test Silverskiolda - wyprostowany staw kolanowy [średnia, (SD)]	3,0 (6,3)	6,3 (8,6)	3,6 (7,5)
	do 5 rż	p*=ns	p*=ns
	>5 do 10 rż	---	p*=ns
(MAS) Ashworth [średnia, (SD)]	0,72 (0,43)	0,64 (0,59)	0,63 (0,61)
	do 5 rż	p**=ns	p**=ns
	>5 do 10 rż	---	p**=ns

p\* - ANOVA, test post hoc Scheffego

p\*\* - wg testu Kruskala-Wallis

ns- nieistotny statystycznie (p>0,05)

**Ocena uzyskania poprawy po podaniu I dawki leku  
w zależności od rozpoznania klinicznego**

W kolejnym kroku analizy oceniano stopień poprawy w zależności od postawionego rozpoznania. W tym celu porównano grupy dzieci z diparezą, hemiparezą oraz tetraparezą oceniając średnią poprawę w stopniu przykurczu stawu kolanowego (kąąt podkolanowy przy zgięciu w stawie biodrowym do 90 stopni) oraz stawu skokowego (test Silverskiolda przy wyprostowanym i zgiętym stawie kolanowym).

Pomimo iż dzieci z diparezą wykazywały nieco większy średni stopień poprawy we wszystkich spośród trzech porównywanych parametrów badań goniometrycznych, żadna z różnic nie osiągnęła istotności statystycznej (tabela 37).

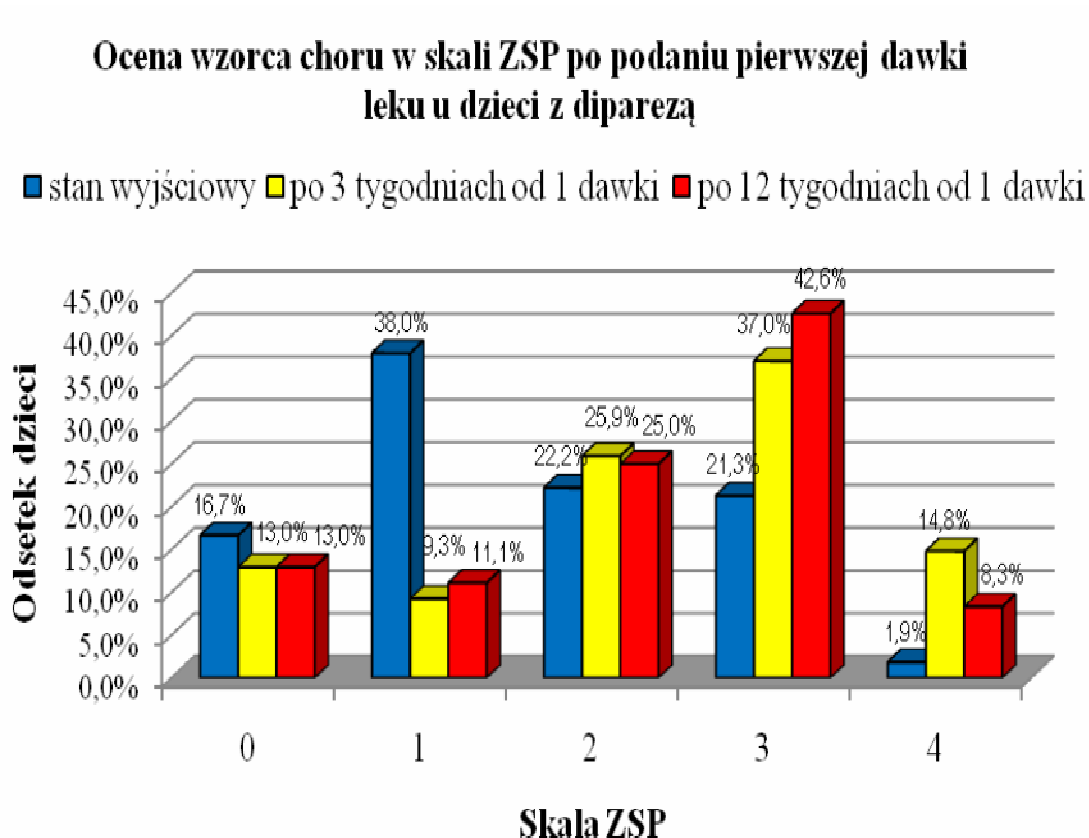
Tabela 37. Średni stopień poprawy obserwowany w okresie 3 tygodni od podania pierwszej dawki leku w badanych stawach w zależności od rozpoznania w grupie leczonych dzieci.

średni stopień poprawy	Dzieci z diparezą	Dzieci z hemiparezą	Dzieci z tetraparezą
ROM stawu kolanowego (kąąt podkolanowy) - [średnia, (SD)]	11,4 (15,5)	7,6 (10,0)	10,8 (20,7)
	Dzieci z diparezą	p=ns	p=ns
	Dzieci z hemiparezą	---	p=ns
test Silverskiolda - wyprostowany staw kolanowy [średnia, (SD)]	5,2 (7,6)	4,2 (6,3)	4,0 (12,1)
	Dzieci z diparezą	p=ns	p=ns
	Dzieci z hemiparezą	---	p=ns
test Silverskiolda - zgięty staw kolanowy [średnia, (SD)]	5,5 (7,4)	5,1 (6,5)	5,2 (10,6)
	Dzieci z diparezą	p=ns	p=ns
	Dzieci z hemiparezą	---	p=ns

p – wg testu Kruskala-Wallis; ns-nieistotny statystycznie ( $p>0,05$ )

Przeanalizowano także zmiany w skali ZSP przed podaniem pierwszej dawki, oraz w okresie 3 i 12 tygodni od jej podania, odrębnie dla grupy dzieci z diparezą oraz hemiparezą. Obserwowane różnice przedstawiono na wykresach 1 i 2.

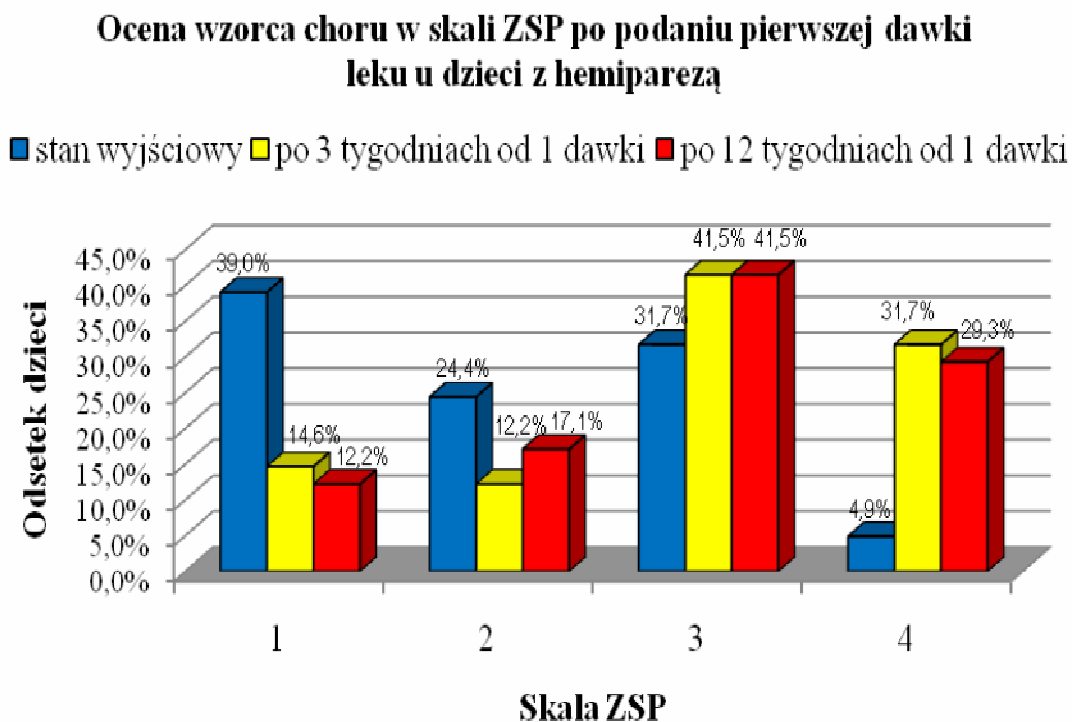
Wykres 1 . Zmiana wzorca chodu po podaniu pierwszej dawki leku u dzieci z diparezą



Analizując wyniki skali ZSP u dzieci z diparezą zaobserwowano, że różnica pomiędzy stanem wyjściowym a badaniem po 3 tygodniach od podania 1 dawki była statystycznie istotna ( $p < 0,001$ ). Podobnie pomiędzy stanem wyjściowym a badaniem po 12 tygodniach od podania 1 dawki ( $p < 0,001$ ) oraz pomiędzy badaniem po 3 i po 12 tygodniach ( $p = 0,028$ ).



Wykres 2 . Zmiana wzorca chodu po podaniu pierwszej dawki leku u dzieci z hemiparezą



Podobnie, statystycznie istotna ( $p < 0,001$ ) była różnica w ZSP u dzieci z hemiparezą pomiędzy stanem wyjściowym a badaniem po 3 tygodniach od podania 1 dawki oraz pomiędzy stanem wyjściowym a badaniem po 12 tygodniach od podania 1 dawki ( $p < 0,001$ ), natomiast nie była statystycznie istotna pomiędzy badaniem po 3 a po 12 tygodniach ( $p = 0,736$ ).

## Czynniki determinujące szansę uzyskania poprawy po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki

Starano się także określić czy rozpoznanie, rodzaj rehabilitacji, liczba zabiegów, miejsce rehabilitacji oraz stan umysłu zwiększają szansę uzyskania poprawy. W tym celu wykorzystano model regresji logistycznej wielowymiarowej krokowej postępującej.

### 1. Szansa uzyskania poprawy w Ashworth

Modelu nie wyliczano dla oceny skuteczności terapii, ponieważ w badanej próbie poprawę w skali Ashworth obserwowano jedynie w grupie leczonej (58,4%) – w grupie nieleczonej nie obserwowano żadnej osoby z poprawą, co uniemożliwiło wykorzystanie modelu regresji logistycznej.

### 2. Szansa uzyskania poprawy w ZSSF

Wykorzystując model regresji logistycznej krokowej postępującej zaobserwowano, że czynnikami istotnie wpływającymi na szansę uzyskania poprawy w ZSSF po uwzględnieniu zakłócającego wpływu wieku i płci badanych dzieci było zastosowanie terapii, które zwiększało szansę poprawy ponad 8-krotnie. Dodatkowym czynnikiem zwiększającym szansę poprawy w ZSSF była liczba zabiegów w tygodniu. Uogólniając, zwiększenie liczby zabiegów rehabilitacyjnych o każdy kolejny 1 w tygodniu zwiększało szansę uzyskania poprawy w ZSSF o 57% (tabela 38).

Tabela 38. Szansa uzyskania poprawy w ZSSF w zależności od badanych zmiennych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki

zmienna:	Isz*	95% PU*	p
Zastosowanie terapii			
nie	1		
tak	8,47	1,81-39,60	0,007
Liczba zabiegów w tygodniu	1,57	1,09-2,25	0,015

\* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na wiek i płeć badanych), PU –przedział ufności

### 3. Szansa uzyskania poprawy w ZSP

Starano się także określić, które czynniki wpływają znamienne na szansę uzyskania poprawy w ZSP. Po standaryzacji na wiek i płeć zaobserwowano, że zastosowanie terapii zwiększało szansę poprawy ponad 20-krotnie. Podobnie jak w przypadku ZSSF szansę poprawy zwiększała także liczba zabiegów. Zwiększenie liczby zabiegów rehabilitacyjnych o kolejny 1 w tygodniu zwiększało szansę poprawy w ZSP o 40%. Z kolei badania pokazały, że gorszy rozwój umysłowy miał negatywny wpływ na poprawę w ZSP. Dzieci, których rozwój umysłowy był "nieprawidłowy w stopniu lekkim" miały o 75% mniejszą szansę na uzyskanie poprawy, natomiast dzieci z rozwojem umysłowym zdefiniowanym jako "nieprawidłowy w stopniu ciężkim" w czasie 3 tygodni od podania leku w ogóle nie uzyskiwały poprawy (tabela 39).

Tabela 39. Szansa uzyskania poprawy w ZSP w zależności od badanych zmiennych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki

zmienna:	Isz*	95% PU*	p
Zastosowanie terapii			
nie	1		
tak	20,83	10,01-43,31	<0,001
Liczba zabiegów w tygodniu	1,40	1,21-1,61	<0,001
Rozwój umysłowy			
prawidłowy	1		
nieprawidłowy w stanie lekkim	0,25	0,11-0,59	0,002
nieprawidłowy w stanie ciężkim	(**)	---	---

\* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na wiek i płeć badanych), PU –przedział ufności

\*\* - rozpoznanie rozwoju umysłowego zdefiniowanego jako „nieprawidłowy w stopniu ciężkim” jednoznacznie wskazywało na brak powodzenia terapii (w tej grupie u żadnego dziecka nie obserwowano poprawy w ZSP).

#### 4. Szansa uzyskania poprawy w ROM stawu kolanowego w pozycji wyjściowej

Poszukując czynników wpływających na szansę uzyskania poprawy w ROM stawu kolanowego - pozycja wyjściowa zaobserwowano, że szansa ta wzrastała wraz z wiekiem dzieci objętych badaniem. Dzieci w grupie wiekowej 5-10 lat miały ponad 2-krotnie większą szansę uzyskania poprawy niż dzieci w wieku do 5 lat. Nieco większą szansę poprawy stwierdzono u dzieci w wieku 10-15 lat, natomiast w najstarszej grupie wiekowej szansa ta wzrastała prawie 10-krotnie. Model regresji krokowej ujawnił także, że na poprawę ROM stawu kolanowego w pozycji wyjściowej ograniczonej wpływało rozpoznanie. Analiza pokazała, że dzieci z hemiparezą w porównaniu do dzieci z diparezą miały o ponad 70% mniejszą szansę uzyskania poprawy (tabela 40).

Tabela 40 . Szansa uzyskania poprawy w ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) – pozycja wyjściowa w zależności od badanych zmiennych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki

zmienna:	Isz*	95% PU*	p
Wiek			
do 5 lat	1		
>5 do 10 lat	2,29	1,02-5,16	0,044
>10 do 15 lat	2,88	1,24-6,71	0,014
>15 lat	9,99	3,06-32,63	<0,001
Rozpoznanie			
Dipareza	1		
Hemipareza	0,28	0,14-0,56	<0,001
Tetrapareza	0,65	0,30-1,39	0,264

\* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na płęć badanych), PU –przedział ufności

## 5. Szansa uzyskania poprawy w ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy)

Weryfikowano także jakie czynniki wpływają na szansę uzyskania poprawy w ROM stawu kolanowego przy zgięciu w stawie biodrowym do 90°. Podobnie jak w przypadku ROM stawu kolanowego w pozycji wyjściowej ograniczonej, zaobserwowano, że dzieci starsze miały większą szansę (nawet ponad 3-krotnie) na uzyskanie poprawy. Na szansę poprawy tego parametru wpływał także rodzaj rehabilitacji (tabela 41).

Tabela 41 . Szansa uzyskania poprawy w ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) w zależności od badanych zmiennych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki

zmienna:	Isz*	95% PU*	p
Wiek			
do 5 lat	1		
>5 do 10 lat	1,38	0,73-2,64	0,316
>10 do 15 lat	1,55	0,78-3,08	0,210
>15 lat	3,41	1,19-9,76	0,022
Rodzaj rehabilitacji			
Brak	1		
Klasyczna	1,69	0,86-3,33	0,131
NDT	3,24	1,72-6,11	<0,001

\* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na płeć badanych), PU –przedział ufności

## 6. Szansa uzyskania poprawy w teście Silverskiolda

Na kolejnym etapie analizy poszukiwano jakie czynniki wpływają na szansę uzyskania poprawy w teście Silverskiolda przy wyprostowanym i zgiętym stawie kolanowym. Zaobserwowano, że w obu przypadkach, po standaryzacji na wiek i płeć badanych dzieci, szansę uzyskania poprawy przynosiło zastosowanie terapii. Innymi czynnikami w sposób statystycznie istotny determinującymi szansę uzyskania poprawy było rozpoznanie i miejsce prowadzenia zabiegów rehabilitacyjnych dla poprawy wyników testu przy wyprostowanym stawie kolanowym oraz rodzaj rehabilitacji

w przypadku testu Silverskiolda przeprowadzonego przy zgiętym stawie kolanowym (tabela 42 i 43).

Tabela 42. Szansa uzyskania poprawy w teście Silverskiolda - wyprostowany staw kolanowy w zależności od badanych zmiennych ( 3 tyg. po podaniu pierwszej dawki )

zmienna:	Isz*	95% PU*	p
Zastosowanie terapii			
nie	1		
tak	3,39	1,89-6,10	<0,001
Rozpoznanie			
Dipareza	1		
Hemipareza	0,83	0,43-1,61	0,585
Tetrapareza	0,31	0,10-0,96	0,042
Miejsce zabiegu			
Dom	1		
Ośrodek dzienny	3,01	1,24-7,31	0,015
Ośrodek stacjonarny	4,18	1,76-9,90	0,001

\* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na wiek i płeć badanych), PU –przedział ufności

Tabela 43. Szansa uzyskania poprawy w teście Silverskiolda - zgięty staw kolanowy w zależności od badanych zmiennych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki

zmienna:	Isz*	95% PU*	p
Zastosowanie terapii			
nie	1		
tak	2,39	1,43-3,99	0,001
Rodzaj rehabilitacji			
Brak	1		
Klasyczna	1,86	0,78-4,39	0,160
NDT	3,60	1,63-7,95	0,002

\* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na wiek i płeć badanych), PU –przedział ufności

## 8. Szansa zmniejszenia różnic w obwodach pomiędzy kończynami

Jednym z elementów, w stosunku do których oceniano szansę uzyskania poprawy było zmniejszenie się różnic pomiędzy kończynami w obwodach uda i podudzia. W przypadku obwodu uda stwierdzono, że czynnikiem wpływającym na szansę poprawy było zastosowanie terapii, które zwiększało szansę powodzenia ponad 6-krotnie, rozpoznanie kliniczne (dzieci z hemiparezą miały ponad 6-krotnie większą szansę poprawy niż dzieci z diparezami) oraz rozwój umysłowy dzieci, który wraz z nasileniem nieprawidłowości zmniejszał szansę poprawy (tabela 44).

Tabela 44. Szansa uzyskania zmniejszenia różnic pomiędzy kończynami w obwodzie uda w zależności od badanych zmiennych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki

zmienna:	Isz*	95% PU*	p
Zastosowanie terapii			
nie	1		
tak	6,42	2,27-18,18	<0,001
Rozpoznanie			
Dipareza	1		
Hemipareza	6,17	2,41-15,79	<0,001
Tetrapareza	0,75	0,08-6,70	0,800
Rozwój umysłowy			
prawidłowy	1		
nieprawidłowy w stanie lekkim	0,60	0,12-3,09	0,540
nieprawidłowy w stanie ciężkim	(**)	---	---

\* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na wiek i płeć badanych), PU –przedział ufności

\*\* - rozpoznanie dzieci z rozwojem umysłowym zdefiniowanym jako „nieprawidłowy w stopniu ciężkim” jednoznacznie wskazywało na brak powodzenia terapii.

Tabela 45. Szansa uzyskania zmniejszenia różnic pomiędzy kończynami w obwodzie podudzia w zależności od badanych zmiennych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki

zmienna:	Isz*	95% PU*	p
Zastosowanie terapii	1		
nie	1		
tak	8,61	2,51-29,56	0,001
Rozwój umysłowy	1		
prawidłowy	1		
nieprawidłowy w stanie lekkim	0,45	0,12-1,62	0,221
nieprawidłowy w stanie ciężkim	(**)	---	---

\* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na wiek i płeć badanych), PU –przedział ufności

\*\* - dzieci z rozwojem umysłowym zdefiniowanym jako „nieprawidłowy w stopniu ciężkim”- brak powodzenia terapii (w tej grupie u żadnego dziecka nie obserwowano zmniejszenia różnic pomiędzy kończynami w obwodzie podudzia).

### **Skuteczność leczenia a zastosowany preparat**

Sprawdzono także, czy skuteczność leczenia obserwowana po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki leku zależała od podawanego preparatu leku. Analiza nie wykazała obecności statystycznie istotnych różnic w odsetku dzieci uzyskujących poprawę w skali Ashworth, ZSSF i ZSP (tabela 46).



Tabela 46. Analiza skuteczności leczenia w zależności od rodzaju podanego leku po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki

Liczba osób u których zaobserwowano poprawę w:	Botox [n=70]	Dysport [n=103]	p
Ashworth [n, (%)]	42 (60,0)	59 (57,3)	df=1 p*=0,722
ZSSF [n, (%)]	6 (8,6)	6 (5,8)	p**=0,343
ZSP [n, (%)]	31 (44,3)	59 (57,3)	df=1 p*=0,093

p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody; p\*\* -test dokładny Fishera;

Porównując grupę dzieci leczonych preparatem Botox z grupą leczoną preparatem Dysport nie zaobserwowano także istotnych różnic w odsetku dzieci uzyskujących poprawę wyników pomiarów goniometrycznych (tabela 47) oraz dzieci, u których zaobserwowano zmniejszenie różnicy w obwodach uda i podudzia (tabela 48).

Tabela 47. Uzyskanie poprawy w wynikach pomiarów goniometrycznych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki leku w zależności od rodzaju zastosowanego preparatu.

Liczba osób u których zaobserwowano poprawę w:	Botox [n=70]	Dysport [n=103]	p
ROM stawu biodrowego (odwiedzenie) [n, (%)]	7 (10,0)	8 (7,8)	df=1 p*=0,608
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) –pozycja wyjściowa ograniczona [n, (%)]	23 (32,9)	31 (30,1)	df=1 p*=0,701

ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) [n, (%)]	33 (47,1)	54 (52,4)	df=1 p*=0,495
test Silverskiolda - wyprostowany staw kolanowy [n, (%)]	23 (32,9)	28 (27,7)	df=1 p*=0,471
test Silverskiolda – zgięty staw kolanowy [n, (%)]	22 (31,4)	37 (36,6)	df=1 p*=0,481

p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody

Tabela 48. Uzyskanie zmniejszenia różnic w obwodach uda i podudzia pomiędzy kończynami w zależności od zastosowanego preparatu.

	Botox [n=70]	Dysport [n=103]	p
Liczba osób u których zaobserwowano poprawę w:			
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie uda [n, (%)]	8 (11,4)	16 (15,5)	df=1 p*=0,443
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie podudzia [n, (%)]	8 (11,4)	[n=102] 15 (14,7)	df=1 p*=0,535

p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody

Na kolejnym etapie w modelu regresji logistycznej wielowymiarowej porównano w oparciu o wyniki ilorazu szans skuteczność w uzyskiwaniu poprawy dla leku Dysport w porównaniu do leku Botox. Przeprowadzone badanie pokazało, że w badanej grupie dzieci zastosowanie określonego preparatu nie wpływało statystycznie istotnie na szansę uzyskania poprawy z wyjątkiem szansy poprawy w ZSP. Analiza pokazała, że po standaryzacji na wiele potencjalnych zmiennych zakłócających podanie preparatu Dysport zwiększało nieco ponad 2-krotnie szansę uzyskania poprawy w ZSP (tabela 49).

Tabela 49. Porównanie skuteczności w zależności od rodzaju zastosowanego leku po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki

Poprawa w:	Isz* Dysport vs Botox	95% PU	p
Ashworth (MAS)	0,77	0,39-1,49	0,434
ZSSF	0,39	0,10-1,54	0,179
ZSP	2,13	1,01-4,51	0,048
ROM stawu biodrowego (odwiedzenie)	0,68	0,21-2,24	0,532
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) –pozycja wyjściowa ograniczona	0,82	0,41-1,64	0,575
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy)	1,14	0,60-2,19	0,687
test Silverskiolda – wyprostowany staw kolanowy	0,63	0,31-1,29	0,204
test Silverskiolda – zgięty staw kolanowy	1,06	0,53-2,13	0,865
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie uda	1,76	0,66-4,66	0,258
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie podudzia	1,59	0,60-4,26	0,354

\* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na wiek, płeć, rodzaj rehabilitacji, liczbę zabiegów, miejsce zabiegu oraz rozwój umysłowy badanych), PU –przedział ufności

### Skuteczność leczenia a liczba poziomów nastrzykiwanych mięśni

Starano się także zweryfikować czy liczba dzieci, u których uzyskano poprawę zależała od liczby nastrzykiwanych grup mięśniowych. Nastrzykiwano mięsień brzuchaty łydki, mięśnie kulszowo- goleniowe oraz mm przywodziciele stawu biodrowego –jeden, dwa lub wszystkie z wymienionych grup mięśni. W badanej grupie dzieci w czasie podania pierwszej dawki leku 1 poziom mięśni ostrzykiwano u 73 dzieci, 2 poziomy u 95 dzieci natomiast 3 poziomy u 4.

Porównując odsetek dzieci, które uzyskały poprawę w zależności od liczby nastrzykiwanych poziomów mięśni, nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w skali Ashworth, ani w skali ZSSF, natomiast poprawę w ZSP stwierdzono u 61,6% dzieci, które nastrzykiwane miały 1 poziom mięśni, 47,4% dzieci, którym nastrzykiwano 2 poziomy i żadne z dzieci, którym nastrzykiwano 3 poziomy mięśni - różnica ta była statystycznie istotna.

Tabela 50. Analiza skuteczności leczenia w zależności od liczby poziomów nastrzykiwanych mięśni po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki

Poprawa w:	1-poziom [n=73]	2-poziomy [n=95]	3-poziomy [n=4]	p
Ashworth [n, (%)]	38 (52,1)	61 (64,2)	2 (50,0)	p**=0,238
ZSSF [n, (%)]	4 (5,5)	8 (8,4)	0	p**=0,668
ZSP [n, (%)]	45 (61,6)	45 (47,4)	0	p**=0,016

p\*\* -test dokładny Fishera

Porównując skuteczność w poprawie wyników pomiarów goniometrycznych w zależności od liczby nastrzykiwanych poziomów mięśni jedyną zaobserwowaną statystycznie istotną różnicą była częstość uzyskania poprawy w wynikach badania ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy.

Tabela 51. Uzyskanie poprawy w wynikach pomiarów goniometrycznych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki leku w zależności od liczby nastrzykiwanych poziomów mięśni.

Poprawa w:	1-poziom [n=73]	2-poziomy [n=95]	3-poziomy [n=4]	p
ROM stawu biodrowego (odwiedzenie) [n, (%)]	7 (9,6)	8 (8,4)	0	p**=0,856
ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy) –pozycja wyjściowa ograniczona [n, (%)]	17 (23,3)	36 (37,9)	1 (25,0)	p**=0,100
ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy) [n, (%)]	29 (39,7)	56 (59,0)	2 (50,0)	p**=0,034
test Silverskiolda - wyprostowany staw kolanowy [n, (%)]	19 (26,0)	30 (32,3)	2 (50,0)	p**=0,402
test Silverskiolda – zgięty staw kolanowy [n, (%)]	27 (37,0)	31 (33,3)	1 (25,0)	p**=0,855

p\*\* -test dokładny Fishera

W przeprowadzonym badaniu nie potwierdzono aby liczba poziomów nastrzykiwanych mięśni wpływała na częstość zmniejszenia różnic pomiędzy kończynami w obwodzie uda , podudzia (tabela 52).

Tabela 52. Uzyskanie zmniejszenia różnic w obwodach uda i podudzia pomiędzy kończynami w zależności od liczby nastrzykiwanych poziomów mięśni.

Poprawa w:	1-poziom [n=73]	2-poziomy [n=95]	3-poziomy [n=4]	p
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie uda [n, (%)]	13 (17,8)	11 (11,6)	0	p <sup>**</sup> =0,423
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie podudzia [n, (%)]	14 (19,4)	9 (9,5)	0	p <sup>**</sup> =0,187

p<sup>\*\*</sup> -test dokładny Fishera

Ze względu na małą liczbę dzieci, które miały ostrzykiwane 3 poziomy mięśni podjęto także próbę analizy w której grupę tych dzieci przeanalizowano łącznie z dziećmi, którym ostrzykiwano 2 poziomy mięśni. W tym przypadku uzyskanie poprawy oceniano porównując średnią poprawę w zakresie ROM stawu kolanowego- kąta podkolanowy oraz w teście Silverskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym. Przeprowadzona analiza pokazała w grupie dzieci, które ostrzykiwane miały więcej niż jeden poziom mięśni obserwuje się większą średnią wartość ROM stawu kolanowego- kąta podkolanowy (p=0,020). Nie dowiedziono natomiast istnienia statystycznych różnic w wynikach testu Silverskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym (p=0,951) (tabela 53).

Tabela 53. Średnia poprawa w zależności od liczby poziomów ostrzykiwanych mięśni

Mierzony parametr	1 poziom	>1 poziom	p
ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy) [średnia, (SD)]	7,9 (15,4)	12,4 (15,0)	p <sup>M-W</sup> =0,020
test Silverskiolda - wyprostowany staw kolanowy [średnia, (SD)]	4,7 (7,5)	5,0 (8,4)	p <sup>M-W</sup> =0,951

p<sup>M-W</sup> -test Mann'a-Whitney'a

Podobnie jak w przypadku analizy znaczenia rodzaju podanego preparatu leczniczego, przeanalizowano, czy nastrzykiwanie 2 lub 3 poziomów mięśni zwiększa szansę uzyskania poprawy badanych parametrów. Badania pokazały, że jedynymi z ocenianych parametrów, stosunku do których obserwowano poprawę po zastosowaniu ostrzykiwania 2 poziomów mięśni była poprawa w skali Ashworth (ostrzykiwanie 2 poziomów, w porównaniu do 1 poziomu zwiększało szansę uzyskania poprawy ponad 2-krotnie) oraz uzyskanie poprawy w ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy (tabela 54).

Tabela 54. Porównanie skuteczności w zależności od liczby poziomów nastrzykiwanych mięśni po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki

Poprawa w:	Isz* (95% PU) 2 poziomy vs 1 poziom	Isz* (95% PU) 3 poziomy vs 1 poziom
(MAS) Ashworth	2,30 (1,12-4,72) p=0,023	1,26 (0,14-11,59) p=0,838
ZSSF	2,63 (0,65-10,57) p=0,174	(**)
ZSP	0,67 (0,32-1,43) p=0,299	(**)
ROM stawu biodrowego (odwiedzenie)	0,68 (0,21-2,20) p=0,516	(**)
ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy) –pozycja wyjściowa ograniczona	1,91 (0,91-4,01) p=0,088	1,09 (0,09-13,03) 0,945
ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy)	2,35 (1,16-4,75) p=0,017	3,11 (0,37-26,3) p=0,298

test Silverskiolda – wyprostowany staw kolanowy	1,18 (0,56-2,47) p=0,663	4,12 (0,44-38,91) p=0,216
test Silverskiolda – zgięty staw kolanowy	0,84 (0,41-1,71) p=0,631	1,65 (0,15-18,38) p=0,683
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie uda	0,55 (0,21-1,42) p=0,220	(**)
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie podudzia	0,44 (0,16-1,16) p=0,097	(**)

\* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na wiek, płeć, rodzaj rehabilitacji, liczbę zabiegów, miejsce zabiegu oraz stan umysłowy badanych), PU –przedział ufności

\*\* -nastrzykiwanie tego poziomu jednoznacznie wskazywało na brak powodzenia terapii (w badanym obszarze).

### Skuteczność leczenia a stopień nasilenia przykurczu

Przeanalizowano także możliwość uzyskania poprawy parametrów klinicznych dzieci w zależności od stopnia nasilenia przykurczu. Porównania dokonano porównując stan wyjściowy z wynikami badania przeprowadzonego po 3 tygodniach po podaniu 1 dawki. Oceniono zmiany w obrębie stawu kolanowego (kąt podkolanowy przy zgięciu w stawie biodrowym do 90 stopni) oraz staw skokowy (test Silverskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym).

Stopień przykurczu określono w oparciu o stopień nasilenia przykurczu w obrębie stawu kolanowego. Jeśli wartość tego kąta wynosiła powyżej 120° wówczas dzieci kwalifikowano do grupy z lekkim przykurczem, natomiast w przypadku kiedy wartość tego kąta wynosiła mniej niż 120° dzieci reprezentowały grupę osób z ciężkim przykurczem. Ostatecznie w grupie dzieci z lekkim przykurczem znalazło się 119 przypadków, natomiast z ciężkim przykurczem 54.



W pierwszym etapie tej analizy porównano średni stopień poprawy w obrębie stawu kolanowego co pozwoliło na wykazanie, że dzieci z ciężkim przykurczem po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki leku uzyskały większy stopień poprawy niż dzieci z lekkim przykurczem. Podobnie w grupie dzieci z ciężkim przykurczem u większej proporcji dzieci obserwowano poprawę o co najmniej 20° (tabela 55).

Tabela 55. Skuteczność leczenia w zależności od stopnia nasilenia przykurczu oceniana w obrębie stawu kolanowego.

	dzieci z lekkim przykurczem (wartość kąta powyżej 120°) [n=119]	dzieci z ciężkim przykurczem (wartość kąta do 120°) [n=54]	p
ROM stawu kolanowego podkolanowy			
średni stopień poprawy [średnia, (SD)]	6,3 (10,1)	19,6 (20,1)	$p^{t-njw} < 0,001$
% osób u których obserwowano poprawę o co najmniej 20° [n, (%)]	19 (16,0%)	27 (50,0%)	$p^{CHI} < 0,001$

$p^{t-njw}$  –test t-Studenta dla niejednorodnych wariancji;  $p^{CHI}$  –test chi-kwadrat

W modelu regresji logistycznej jednowymiarowej zaobserwowano, że szansa osiągnięcia poprawy w ROM stawu kolanowego przy zgięciu w stawie biodrowym do 90° o co najmniej 20° u dzieci z ciężkim przykurczem jest ponad 5-krotnie większa niż u dzieci z przykurczem lekkim (Isz=5,26; 95% PU: 2,55-10,86;  $p < 0,001$ ). Po uwzględnieniu zakłócającego wpływu wieku, płci, rodzaju zastosowanego leku, rodzaju rehabilitacji, liczby zabiegów oraz stanu umysłowego dziecka szansa ta była prawie 9-krotnie większa (Isz=8,83; 95% PU: 3,29-23,70;  $p < 0,001$ ).

Starano się także odpowiedzieć na pytanie, czy u dzieci z ciężkim przykurczem zdefiniowanym przez ograniczenie kąta w stawie skokowym mierzone testem Silverskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym stopień poprawy ruchomości zależy od nasilenia choroby. W tym celu zdefiniowano grupę z lekkim przykurczem (jeśli ograniczenie kąta w teście Silverskiolda wynosiło mniej niż  $-5^{\circ}$ ) oraz dzieci z ciężkim przykurczem (jeśli ograniczenie kąta w teście Silverskiolda wynosiło więcej niż  $-5^{\circ}$ ). Następnie oceniono średni stopień poprawy w wynikach testu Silverskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym obserwując, podobnie jak w przypadku wyników dla ROM stawu kolanowego, że u dzieci z ciężkim przykurczem średni stopień poprawy był większy ( $7,8^{\circ}$  vs  $3,1^{\circ}$ ;  $p < 0,001$ ). Podobnie większy odsetek dzieci uzyskał poprawę o co najmniej  $10^{\circ}$  (tabela 56).

Tabela 56. Skuteczność leczenia w zależności od stopnia nasilenia przykurczu oceniana w obrębie stawu skokowego.

test Silverskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym	dzieci z lekkim przykurczem (ograniczenie kąta mniejsze niż $-5$ stopni) [n=107]	dzieci z ciężkim przykurczem (ograniczenie kąta co najmniej $-5$ stopni) [n=64]	p
średni stopień poprawy [średnia, (SD)]	3,1 (6,0)	7,8 (9,9)	$p^{M-W} < 0,001$
% osób u których obserwowano poprawę o co najmniej $10^{\circ}$ [n, (%)]	20 (18,7%)	31 (48,4%)	$p^{CHI} < 0,001$

$p^{M-W}$  –test Mann’a-Whitney’a;  $p^{CHI}$  –test chi-kwadrat

Z kolei w modelu regresji logistycznej jednowymiarowej zaobserwowano, że szansa osiągnięcia poprawy o co najmniej  $10^{\circ}$  u dzieci z ciężkim przykurczem jest 4-krotnie większa niż u dzieci z przykurczem lekkim ( $Isz=4,09$ ; 95% PU: 2,05-8,15;  $p < 0,001$ ).

Po uwzględnieniu zakłócającego wpływu wieku, płci, rodzaju zastosowanego leku, rodzaju rehabilitacji, liczby zabiegów oraz stanu umysłowego dziecka szansa była prawie 6-krotnie większa w grupie badanej ( $Isz=5,97$ ; 95% PU: 2,66-13,41;  $p < 0,001$ ).

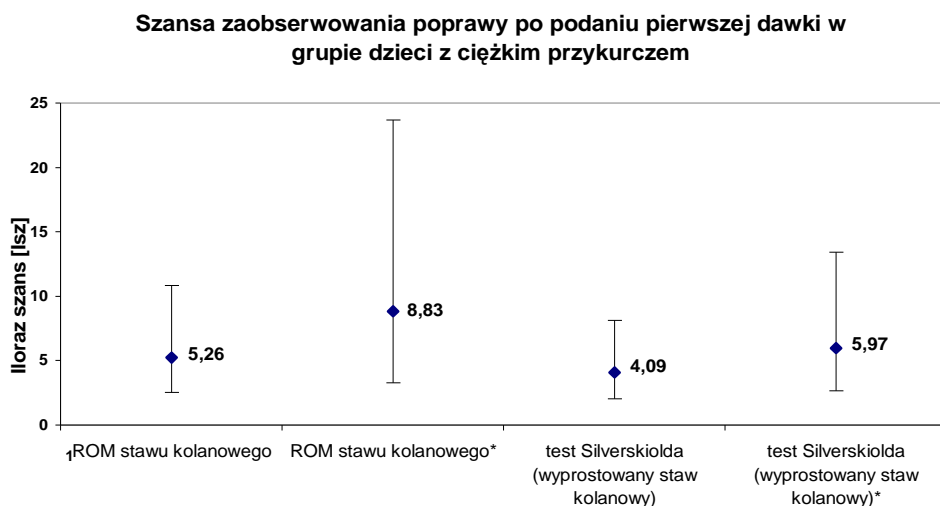
Średnie wartości poprawy w zależności od stopnia przykurczu zobrazowano na wykresie 3.

Wykres 3 . Średni stopień poprawy po podaniu pierwszej dawki leku w zależności od stopnia przykurczu (wartości średnie wraz z SD)



Jak wspomniano powyżej oceniano także szansę uzyskania poprawy u dzieci z ciężkim przykurczem (zdefiniowanym przez wyniki ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy lub testu Silverskiölda przy wyprostowanym stawie kolanowym). Zaobserwowano, że szansa ta jest kilkakrotnie większa w porównaniu do dzieci z lekkim przykurczem, wzrastając prawie 9-krotnie w przypadku ROM stawu kolanowego i prawie 6-krotnie w przypadku wyników testu Silverskiölda-po standaryzacji na wiek, płeć, rodzaj zastosowanego leku, rodzaj rehabilitacji, liczbę zabiegów oraz stan umysłowy dziecka (wykres 4).

Wykres 4 . Szansa (iloraz szans) zaobserwowania poprawy po podaniu pierwszej dawki w grupie dzieci z ciężkim przykurczem.



### Analiza skuteczności leczenia po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

Tabela 57. Analiza skuteczności leczenia po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

	grupa leczona [n=173]	grupa kontrolna [n=165]	p
Liczba osób u których zaobserwowano poprawę w:			
(MAS) Ashworth [n, (%)]	117 (67,6)	0	df=1 p* < 0,001
ZSSF [n, (%)]	14 (8,1)	3 (1,8)	df=1 p* = 0,008
ZSP [n, (%)]	88 (50,9)	12 (7,7)	df=1 p* < 0,001
ROM stawu biodrowego (odwiedzenie) [n, (%)]	22 (12,7)	3 (1,8)	df=1 p* < 0,001

ROM stawu kolanowego (kątpodkolanowy) –pozycja wyjściowa ograniczona [n, (%)]	51 (29,5)	26 (15,8)	df=1 p*=0,003
ROM stawu kolanowego (kątpodkolanowy) [n, (%)]	77 (44,5)	30 (18,2)	df=1 p*<0,001
test Silverskiolda - wyprostowany staw kolanowy [n, (%)]	[n=171] 52 (30,4)	15 (9,1)	df=1 p*<0,001
test Silverskiolda – zgięty staw kolanowy [n, (%)]	[n=171] 48 (28,1)	17 (10,3)	df=1 p*<0,001
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie uda [n, (%)]	24 (13,9)	5 (3,0)	df=1 p*<0,001
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie podudzia [n, (%)]	[n=172] 30 (17,4)	3 (1,8)	df=1 p*<0,001

p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody

Tabela 58. Analiza skuteczności w zależności od rodzaju leku po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

	Botox [n=70]	Dysport [n=103]	p
Liczba osób u których zaobserwowano poprawę w:			
(MAS) Ashworth [n, (%)]	49 (70,0)	68 (66,0)	df=1 p*=0,583
ZSSF [n, (%)]	6 (8,6)	8 (7,8)	p**=0,849
ZSP [n, (%)]	29 (41,4)	59 (57,3)	df=1 p*=0,041
ROM stawu biodrowego [n, (%)]	13 (18,6)	9 (8,7)	df=1 p*=0,057
ROM stawu podkolanowego – pozycja wyjściowa ograniczona [n, (%)]	23 (32,9)	28 (27,2)	df=1 p*=0,422

ROM stawu podkolanowego – kąt podkolanowy [n, (%)]	29 (41,4)	48 (46,6)	df=1 p*=0,502
test Silverskiolda - wyprostowany staw kolanowy [n, (%)]	25 (35,7)	27 (26,7)	df=1 p*=0,209
test Silverskiolda – zgięty staw kolanowy [n, (%)]	19 (27,1)	29 (28,7)	df=1 p*=0,822
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie uda [n, (%)]	9 (12,9)	15 (14,6)	df=1 p*=0,750
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie podudzia [n, (%)]	11 (15,7)	[n=102] 19 (18,6)	df=1 p*=0,621

p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody;

Tabela 59. Analiza skuteczności w zależności od liczby poziomów nastrzykiwanych mięśni po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

Poprawa w:	1-poziom [n=73]	2-poziomy [n=95]	3-poziomy [n=4]	p
(MAS) Ashworth [n, (%)]	46 (63,0)	69 (72,6)	2 (50,0)	p**=0,256
ZSSF [n, (%)]	6 (8,2)	8 (8,4)	0	p**=1,000
ZSP [n, (%)]	40 (54,8)	48 (50,5)	0	p**=0,112
ROM stawu biodrowego (odwiedzenie) [n, (%)]	9 (12,3)	13 (13,7)	0	p**=0,898
ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy) –pozycja wyjściowa ograniczona [n, (%)]	16 (21,9)	34 (35,8)	1 (25,0)	p**=0,121
ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy) [n, (%)]	28 (38,4)	47 (49,5)	2 (50,0)	p**=0,323
test Silverskiolda - wyprostowany staw kolanowy [n, (%)]	23 (31,5)	27 (29,0)	2 (50,0)	p**=0,643
test Silverskiolda – zgięty staw kolanowy [n, (%)]	24 (32,9)	23 (24,7)	1 (25,0)	p**=0,502

zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie uda [n, (%)]	14 (19,2)	10 (10,5)	0	p**=0,255
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie podudzia [n, (%)]	18 (25,0)	12 (12,6)	0	p**=0,071

p\* -test chi-kwadrat; df –liczba stopni swobody; p\*\* -test dokładny Fishera;

### OCENA SZANSY ZAOBSERWOWANIA POPRAWY W CAŁEJ ANALIZOWANEJ GRUPIE (BADANEJ I KONTROLNEJ):

Szansa obserwowania poprawy w Ashworth w zależności od badanych zmiennych.

Modelu nie wyliczono dla oceny skuteczności terapii, ponieważ w badanej próbie poprawę w skali Ashworth obserwowano jedynie w grupie leczonej ( 67,6%).

Tabela 60. Szansa obserwowania poprawy w ZSSF w zależności od badanych zmiennych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

zmienna:	Isz*	95% PU*	p
Zastosowanie terapii			
nie	1		
tak	5,04	1,41-17,98	0,013

- Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na wiek i płeć badanych), PU –przedział ufności

Tabela 61. Szansa obserwowania poprawy w ZSP w zależności od badanych zmiennych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

zmienna:	Isz*	95% PU*	p
Zastosowanie terapii			
nie	1		
tak	13,12	6,70-25,69	<0,001

- Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na wiek i płeć badanych), PU –przedział ufności

Tabela 62. Szansa obserwowania poprawy w ROM stawu biodrowego (odwiedzenie) w zależności od badanych zmiennych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

zmienna:	Isz*	95% PU*	p
Zastosowanie terapii			
nie	1		
tak	8,20	2,38-28,28	0,001
Rozwój umysłowy			
prawidłowy	1		
nieprawidłowy w stanie lekkim	0,29	0,06-1,33	0,112
nieprawidłowy w stanie ciężkim	(**)	---	---

\* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na wiek i płeć badanych), PU –przedział ufności

\*\* - rozpoznanie rozwoju umysłowego zdefiniowanego jako „nieprawidłowy w stopniu ciężkim” jednoznacznie wskazywało na brak powodzenia terapii (w tej grupie u żadnego dziecka nie obserwowano poprawy w ZSP).

Tabela 63. Szansa obserwowania poprawy w ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) –pozycja wyjściowa ograniczona w zależności od badanych zmiennych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

zmienna:	Isz*	95% PU*	p
Zastosowanie terapii			
nie	1		
tak	2,22	1,29-3,83	0,004
Wiek			
do 5 lat	1		
>5 do 10 lat	2,38	0,93-6,06	0,069
>10 do 15 lat	2,47	0,93-6,56	0,070
>15 lat	9,05	2,74-29,94	<0,001

\* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na płeć badanych), PU –przedział ufności



Tabela 64. Szansa obserwowania poprawy w ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) w zależności od badanych zmiennych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

zmienna:	Isz*	95% PU*	p
Zastosowanie terapii			
nie	1		
tak	3,89	2,32-6,53	<0,001
Wiek			
do 5 lat	1		
>5 do 10 lat	1,37	0,65-2,95	0,407
>10 do 15 lat	1,55	0,70-3,43	0,285
>15 lat	3,73	1,25-11,16	0,018
Rodzaj rehabilitacji			
Brak	1		
Klasyczna	1,22	0,57-2,62	0,614
NDT	2,54	1,27-5,10	0,009

- Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na płęć badanych), PU –przedział ufności

Tabela 65. Szansa obserwowania poprawy w teście Silverskiolda - wyprostowany staw kolanowy w zależności od badanych zmiennych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

zmienna:	Isz*	95% PU*	p
Zastosowanie terapii			
nie	1		
tak	5,54	2,88-10,66	<0,001
Rozpoznanie			
Dipareza	1		
Hemipareza	0,65	0,31-1,35	0,245
Tetrapareza	0,23	0,06-0,83	0,025

Miejsce zabiegu			
Dom	1		
Ośrodek dzienny	3,87	1,51-9,93	0,005
Ośrodek stacjonarny	3,72	1,48-9,38	0,005

\* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na wiek i płeć badanych), PU –przedział ufności

Tabela 66. Szansa obserwowania poprawy w teście Silverskiolda - zgięty staw kolanowy w zależności od badanych zmiennych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

zmienna:	Isz*	95% PU*	p
Zastosowanie terapii			
nie	1		
tak	4,03	2,16-7,54	<0,001
Miejsce zabiegu			
Dom	1		
Ośrodek dzienny	5,78	1,88-17,75	0,002
Ośrodek stacjonarny	8,39	2,77-25,42	<0,001

\* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na wiek i płeć badanych), PU –przedział ufności

Tabela 67. Szansa obserwowania zmniejszenia różnic pomiędzy kończynami w obwodzie uda w zależności od badanych zmiennych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

zmienna:	Isz*	95% PU*	p
Zastosowanie terapii			
nie	1		
tak	5,65	2,06-15,49	0,001
Wiek			
do 5 lat	1		
>5 do 10 lat	3,49	0,74-16,32	0,113
>10 do 15 lat	5,00	1,05-23,91	0,044
>15 lat	1,38	0,11-16,86	0,798

Stan umysłu prawidłowy	1		
nieprawidłowy w stopniu lekkim	0,22	0,05-1,01	0,051
nieprawidłowy w stopniu ciężkim	(**)	---	---

\* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na płeć badanych), PU –przedział ufności

\*\* -pozostawanie pacjenta w stanie umysłu zdefiniowanym jako „nieprawidłowy w stopniu ciężkim” jednoznacznie wskazywało na brak powodzenia terapii (w tej grupie u żadnej z osób nie obserwowano poprawy w ZSP).

Tabela 68. Szansa obserwowania zmniejszenia różnic pomiędzy kończynami w obwodzie podudzia w zależności od badanych zmiennych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

zmienna:	Isz*	95% PU*	p
Zastosowanie terapii			
nie	1		
tak	13,07	3,83-44,60	<0,001
Stan umysłu			
prawidłowy	1		
nieprawidłowy w stanie lekkim	0,30	0,08-1,08	0,065
nieprawidłowy w stanie ciężkim	(**)	---	---

\* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na wiek i płeć badanych), PU –przedział ufności

\*\* -pozostawanie pacjenta w stanie umysłu zdefiniowanym jako „nieprawidłowy w stopniu ciężkim” jednoznacznie wskazywało na brak powodzenia terapii (w tej grupie u żadnego dziecka nie obserwowano poprawy w ZSP).

W modelu regresji logistycznej wielowymiarowej porównano w oparciu o iloraz szans skuteczność w uzyskiwaniu poprawy dla leku Dysport w porównaniu do leku Botox. Wartości  $>1$  wskazują na większą szansę poprawy przy zastosowaniu leku Dysport:

Tabela 69. Porównanie skuteczności w zależności od rodzaju zastosowanego leku po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

Poprawa w:	Isz* Dysport vs Botox	95% PU	p
Ashworth	0,69	0,34-1,40	0,309
ZSSF	0,78	0,24-2,58	0,687
ZSP	2,36	1,09-5,12	0,030
ROM stawu biodrowego (odwiedzenie)	0,39	0,15-1,04	0,059
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) –pozycja wyjściowa ograniczona	0,76	0,38-1,52	0,432
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy)	1,16	0,61-2,21	0,652
test Silverskiolda – wyprostowany staw kolanowy	0,58	0,28-1,19	0,135
test Silverskiolda – zgięty staw kolanowy	1,03	0,50-2,16	0,925
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie uda	1,22	0,47-3,20	0,683
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie podudzia	1,38	0,57-3,29	0,474

\* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, dodatkowo standaryzowano na wiek, płeć, rodzaj rehabilitacji, liczbę zabiegów, miejsce zabiegu oraz stan umysłowy badanych), PU –przedział ufności

W modelu regresji logistycznej wielowymiarowej porównano w oparciu o iloraz szans skuteczność w uzyskiwaniu poprawy dla liczby poziomów nastrzykiwanych mięśni. Za punkt odniesienia przyjęto nastrzykiwanie tylko 1 poziomem. Wartości >1 wskazują na większą szansę poprawy przy zastosowaniu nastrzykiwania 2 lub 3 poziomów.

Tabela 70. Porównanie skuteczności w zależności od liczby poziomów nastrzykiwanych mięśni po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki

Poprawa w:	Isz* (95% PU) 2 poziomy vs 1 poziom	Isz* (95% PU) 3 poziomy vs 1 poziom
(MAS) Ashworth	1,83 (0,87-3,85) p=0,110	0,63 (0,06-6,42) p=0,694
ZSSF	1,51 (0,45-5,00) p=0,502	(**)
ZSP	1,24 (0,58-2,65) p=0,587	(**)
ROM stawu biodrowego (odwiedzenie)	1,15 (0,43-3,05) p=0,781	(**)
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) –pozycja wyściowa ograniczona	1,91 (0,90-4,05) p=0,094	1,47 (0,13-16,81) p=0,757
ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy)	1,48 (0,75-2,90) p=0,259	2,82 (0,34-23,20) p=0,335
test Silverskiolda – wyprostowany staw kolanowy	0,85 (0,41-1,77) p=0,663	3,10 (0,36-26,54) p=0,302

test Silverskiolda – zgięty staw kolanowy	0,61 (0,29-1,30) p=0,202	1,20 (0,10-14,42) p=0,886
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie uda	0,53 (0,20-1,40) p=0,201	(**)
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie podudzia	0,45 (0,18-1,07) p=0,071	(**)

\* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, dodatkowo standaryzowano na wiek, płeć, rodzaj rehabilitacji, liczbę zabiegów, miejsce zabiegu oraz stan umysłowy badanych), PU –przedział ufności

\*\* -nastrzykiwanie tego poziomu jednoznacznie wskazywało na brak powodzenia terapii (w badanym obszarze).

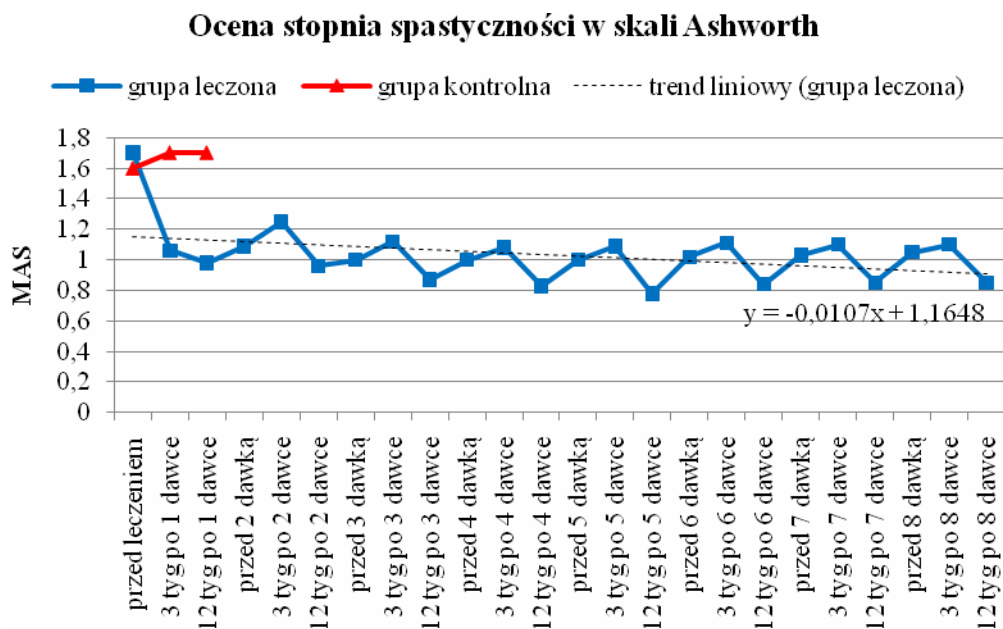
### **Analiza zmian długoterminowych**

W toku prowadzonego badania dzieci zakwalifikowane do podania kolejnych dawek leku co umożliwiło ocenę zmian parametrów klinicznych w odległym czasie. Obserwacja taka pozwoliła także, przynajmniej częściowo, odpowiedzieć na pytanie o zasadność wielokrotnego podawania preparatów toksyny botulinowej.

W czasie obserwacji odnotowano dużą utratę dzieci z badania. Pierwszą dawkę leku podano 173 dzieciom, natomiast 5 dawkę już tylko 41 (23,7% wyjściowej grupy), a 8 dawkę zaledwie 13 (7,5%) dzieciom. Mała liczebność grup które miały podawane więcej niż 5 dawek leku uniemożliwiła przeprowadzenie pełnej analizy statystycznej, niemniej jednak w oparciu o wyniki tej grupy starano się określić zachowanie trendów i zweryfikować utrzymywanie się korzystnych tendencji w poprawie parametrów leczenia.

Oceniając stopień nasilenia spastyczności w skali Ashworth, w grupie dzieci leczonych, w odróżnieniu od grupy kontrolnej zaobserwowano korzystną tendencję w zmniejszaniu się wartości skali w czasie podawania kolejnych dawek. Tendencja ta utrzymywała się także w czasie podawania 6, 7 i 8 dawki (wykres 5).

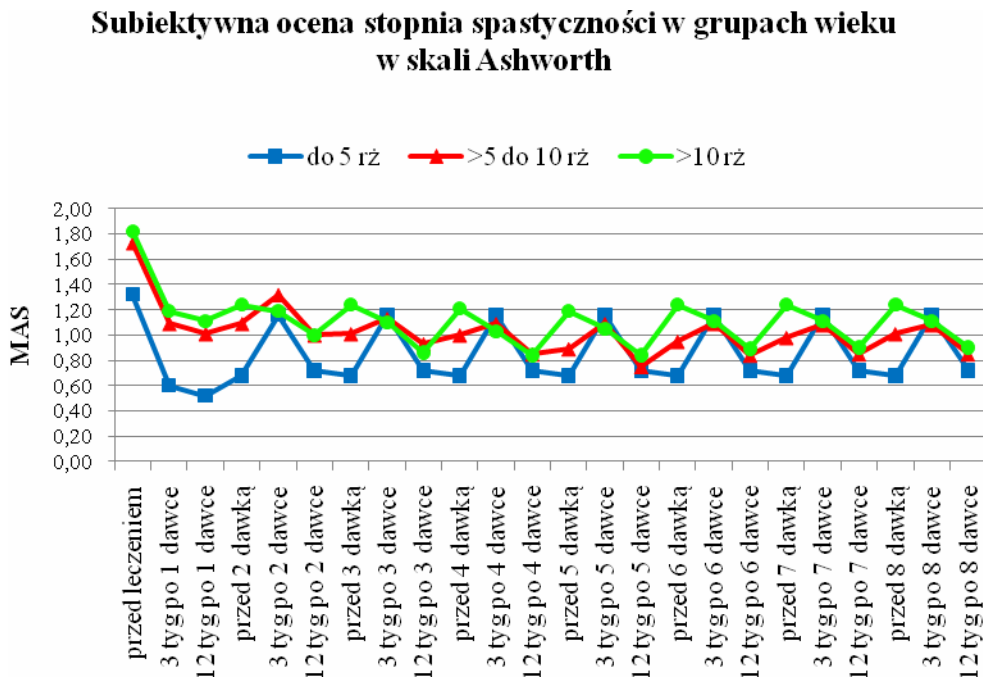
Wykres 5. Ocena stopnia spastyczności w skali Ashworth w czasie podawania kolejnych dawek leku w całej leczonej grupie.



Na podstawie wykresu 5, zależności stopnia spastyczności od czasu po podaniu BTX-A można zauważyć, iż spastyczność w miarę podawania kolejnych dawek ulega zmniejszeniu, co podważa wcześniejsze twierdzenie o spadku wrażliwości połączeń nerwowo-mięśniowych na działanie BTX-A w kolejnych podaniach.

Prześledzono także wartości stopnia spastyczności w skali Ashworth w wyodrębnionych grupach wiekowych. Zaobserwowano, że dzieci w najmłodszej grupie wiekowej grupy leczonej cechowały się nieco niższymi wartościami skali Ashworth przez cały okres leczenia. Natomiast w grupie dzieci powyżej 10 lat tendencja malejąca zaznaczyła się najslabiej (wykres 6).

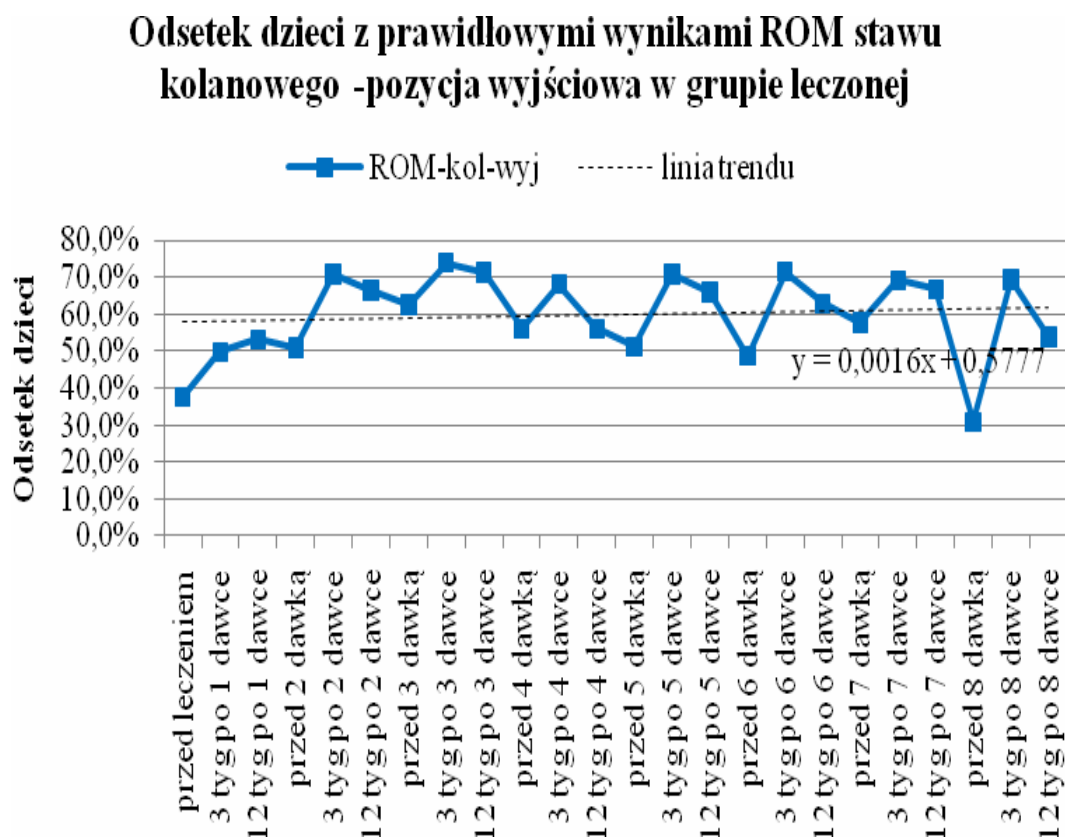
Wykres 6. Ocena stopnia spastyczności w skali Ashworth w czasie podawania kolejnych dawek leku w grupach wiekowych



Kolejnym analizowanym parametrem były wartości ROM stawu kolanowego w pozycji wyjściowej. Zaobserwowano wzrastający odsetek dzieci z prawidłowymi wynikami tego parametru. Należy zauważyć, że w okresie do podania 3 dawki włącznie odsetek dzieci z prawidłowymi wynikami przyrastał zdecydowanie szybciej, natomiast przy kolejnych dawkach przyrost ten nie był już tak wyraźny (wykres 7).

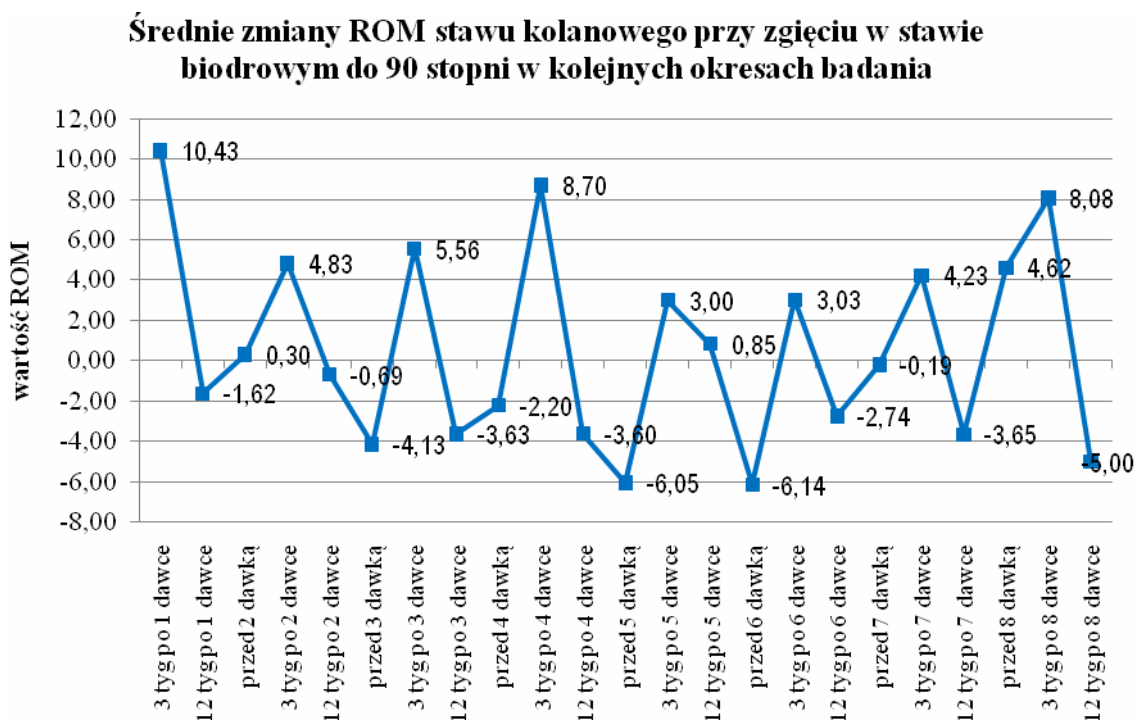


Wykres 7. Odsetek dzieci z prawidłowymi wynikami ROM stawu kolanowego w pozycji wyjściowej w czasie podawania kolejnych dawek leku



Zobrazowano także średnie zmiany w ROM stawu kolanowego przy zgjętym stawie biodrowym do 90° – kąt podkolanowy. Na wykresie 8 przedstawiono średnie zmiany tego parametru w czasie każdego kolejnego badania. Pozwoliło to na zaobserwowanie pogarszania się ROM stawu kolanowego szczególnie przed podaniem kolejnej dawki leku oraz przypadku pierwszych czterech dawek leku także w okresie między 3-cim a 12-tym tygodniem, co może sugerować potrzebę modyfikacji schematu leczenia (wykres 8).

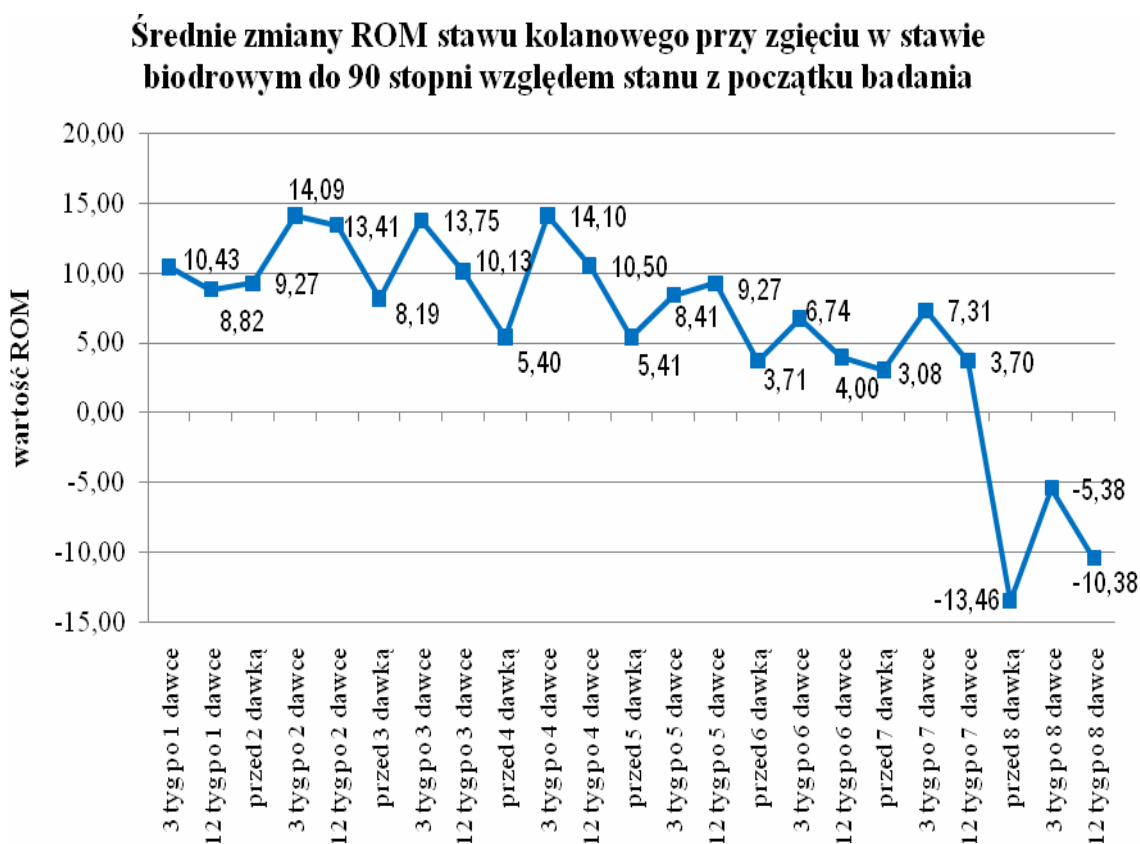
Wykres 8. Średnie zmiany ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy



Analizując wykres 8 można zauważyć, iż wrażliwość złącza nerwowo-mięśniowego maleje wraz z ilością serii podań i najmniejszą odnotowano po drugiej dawce, co można tłumaczyć prawdopodobnie wytworzeniem się przeciwciał przeciwko BTX-A. Można także zaobserwować, iż w trzecim tygodniu po podaniu czwartej dawki średnie wartości przyrostu zakresów ruchu znów zaczynają wzrastać co może sugerować, iż powinno się zwiększyć odstęp między kolejnymi podaniami a zwłaszcza po pierwszej dawce.

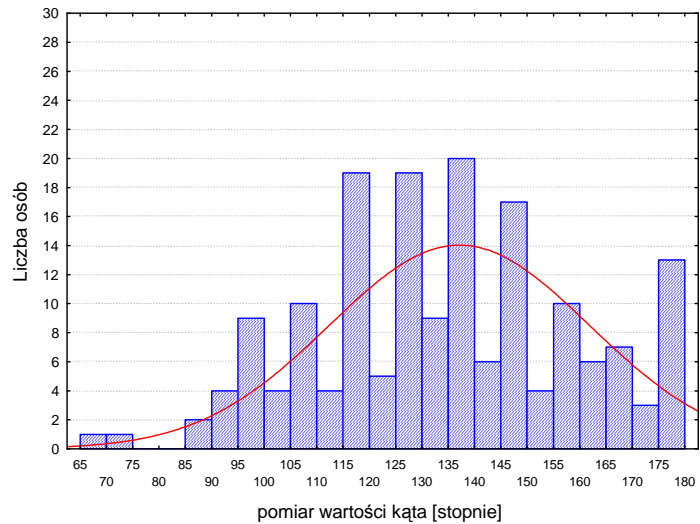
W celu oceny trwałości poprawy względem wyjściowego ograniczenia ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy, przedstawiono także średnie zmiany ROM względem wartości zmierzonych w chwili włączenia dzieci do badania (wykres 9). Zaobserwowano, że korzystny efekt leczenia utrzymywał się do momentu podawania 7 dawki leku. Pewnym ograniczeniem w wyciąganiu wiążących wniosków pozostaje jednak fakt, że w badaniu pozostawała niewielka grupa spośród włączonych dzieci. Kolejne dawki stosowano u dzieci, których stan kliniczny był cięższy i u których trudniej było uzyskać poprawę, co najprawdopodobniej wpłynęło na obserwowany stopień poprawy oraz spowodowało, że nie odnotowano poprawy po podaniu ósmej dawki.

Wykres 9. Średnie zmiany ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy względem stanu z początku badania w czasie podawania kolejnych dawek leku

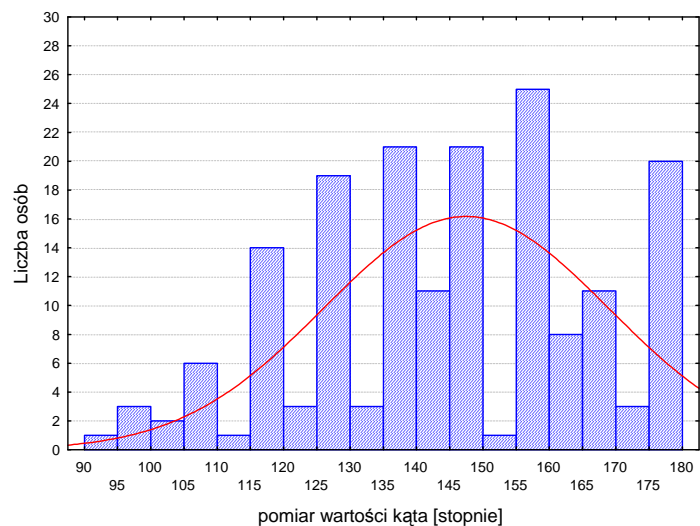


Na kolejnych wykresach od 10 do 12 przedstawiono rozkłady ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy w grupie leczonej przed podaniem leku oraz w 3 i 12 tygodni po podaniu 1 dawki.

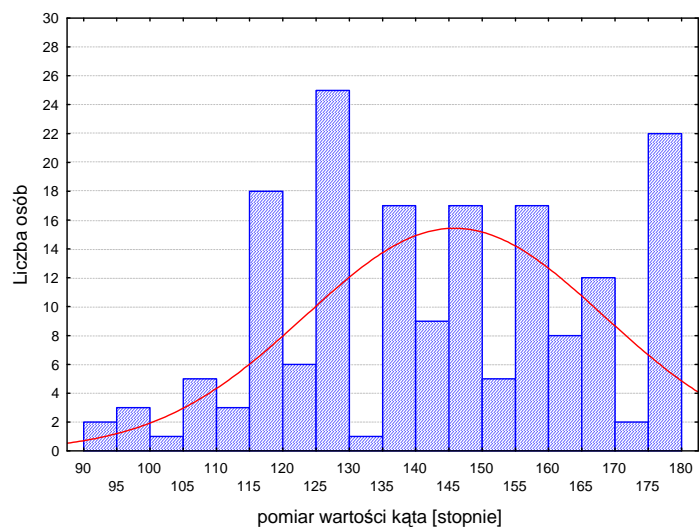
Wykres 10.  
ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy) -grupa leczona przed podaniem leku



Wykres 11.  
ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy)-grupa leczona 3 tygodnie po podaniu leku

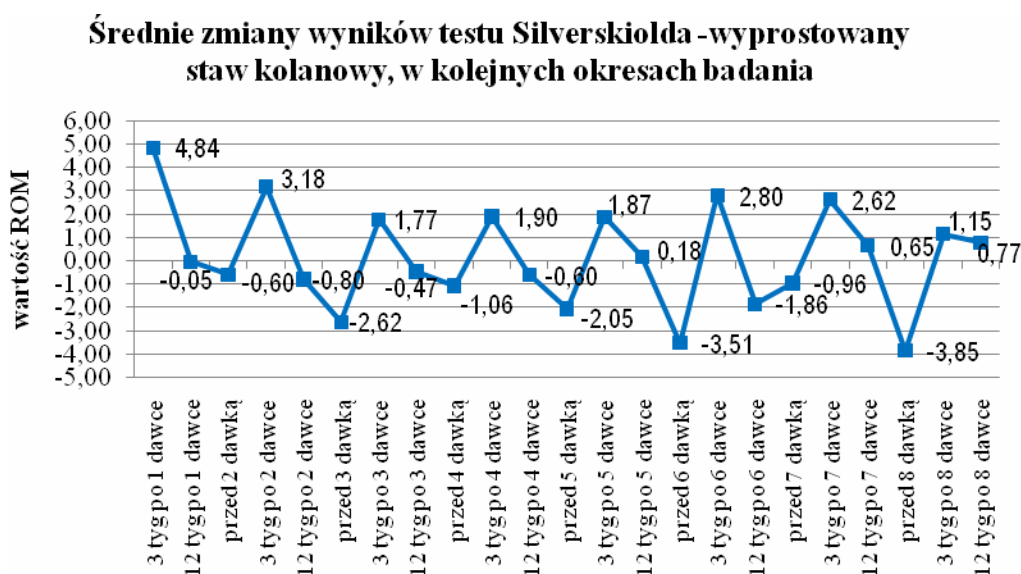


Wykres 12 .  
ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy) -grupa leczona 12 tygodni po podaniu leku



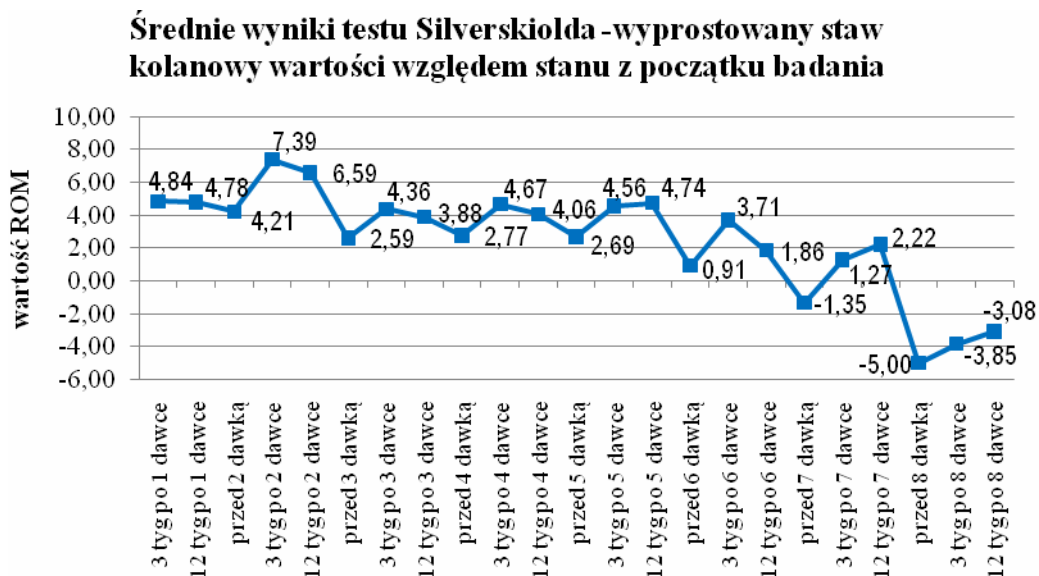
Przeanalizowano także zmiany w wynikach testu Silverskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym w kolejnych okresach badania. Mierzono zmianę pomiędzy każdym okresem badania. Zaobserwowano, że przed podaniem kolejnych dawek leku regularnie obserwowano ubytek wartości zakresu ruchomości (ujemne wartości średnich) w porównaniu do pomiarów z wcześniejszej wizyty (wykres 13).

Wykres 13. Średnie zmiany wyników testu Silvelskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym w czasie podawania kolejnych dawek leku



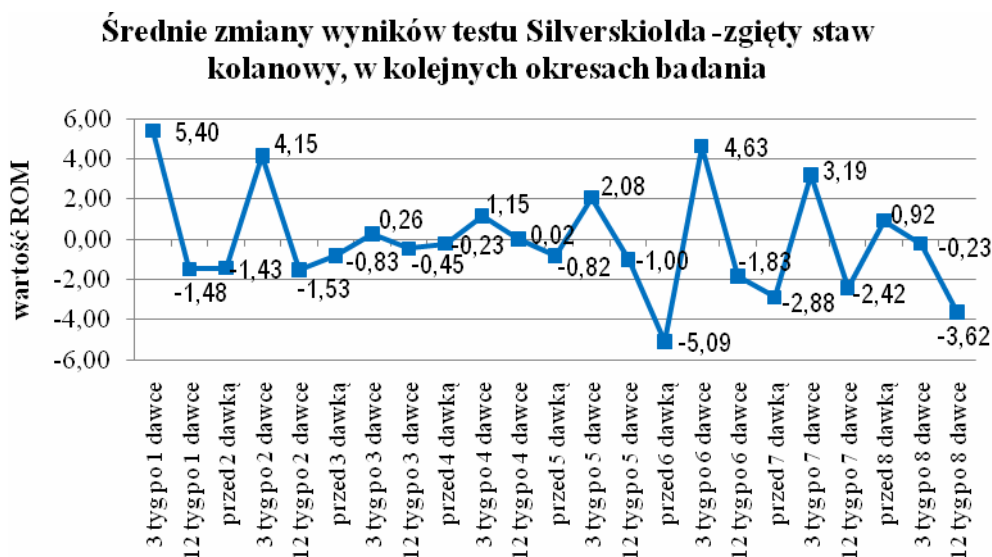
Przeanalizowano także utrzymywanie się korzystnego efektu leczenia mierzonego testem Silverskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym w porównaniu do wartości zmierzonych w czasie włączenia do badania. Podobnie jak w przypadku wyników ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy prezentowanych powyżej także i w przypadku wspomnianego testu Silverskiolda zaobserwowano, że korzystny efekt leczenia utrzymywał się do podania 6 dawki leku (wykres 14).

Wykres 14. Średnie wyniki testu Silverskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym względem stanu z początku badania w czasie podawania kolejnych dawek leku



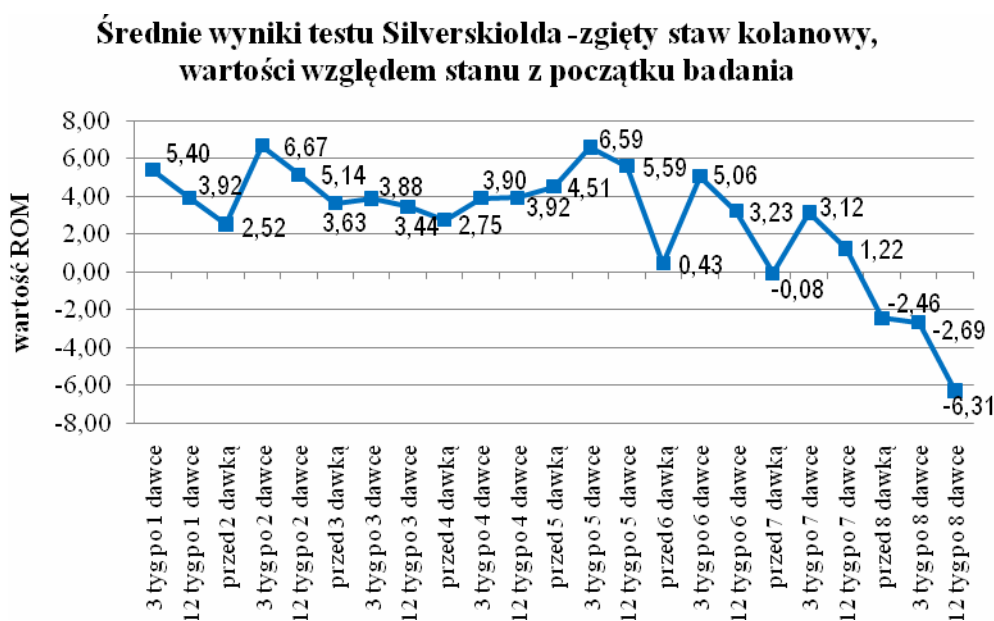
Podobnie jak w przypadku testu Silverskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym, wykonano porównanie wyników tego testu przy zgiętym stawie kolanowym. Charakter zmian był bardzo podobny do wcześniejszych obserwacji, należy jednak zaznaczyć, że w przypadku tego pomiaru do 4 dawki włącznie nie obserwowano typowego znaczniejszego pogarszania się parametrów testu przed podawaniem kolejnych dawek (wykres 15).

Wykres 15. Średnie zmiany wyników testu Silvelskiolda przy zgiętym stawie kolanowym w czasie podawania kolejnych dawek leku



Także podobnie jak w przypadku wyników testu Silverskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym, średnie zmiany wyników testu przy zgiętym stawie kolanowym utrzymywały się do czasu podawania 7 dawki leku (wykres 17).

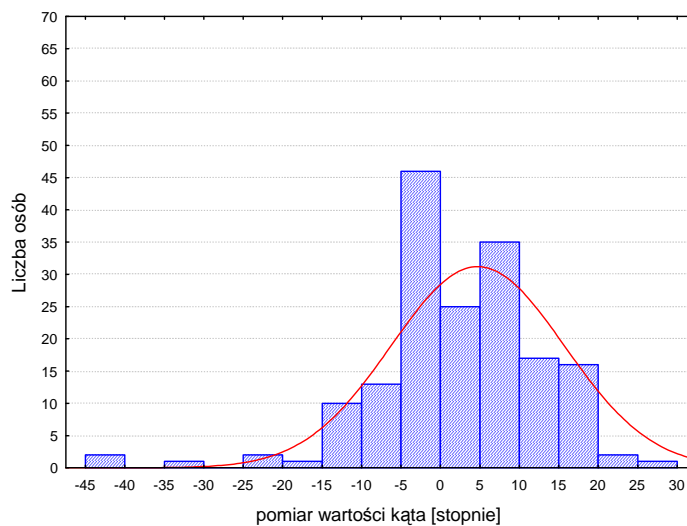
Wykres 16. Średnie wyniki testu Silverskiolda przy zgiętym stawie kolanowym względem stanu z początku badania w czasie podawania kolejnych dawek leku



Na kolejnych wykresach od 17 do 19 przedstawiono rozkłady wyników testu Silverskiolda przy zgiętych stawach kolanowych w grupie leczonej przed podaniem leku oraz w 3 i 12 tygodni po podaniu 1 dawki.

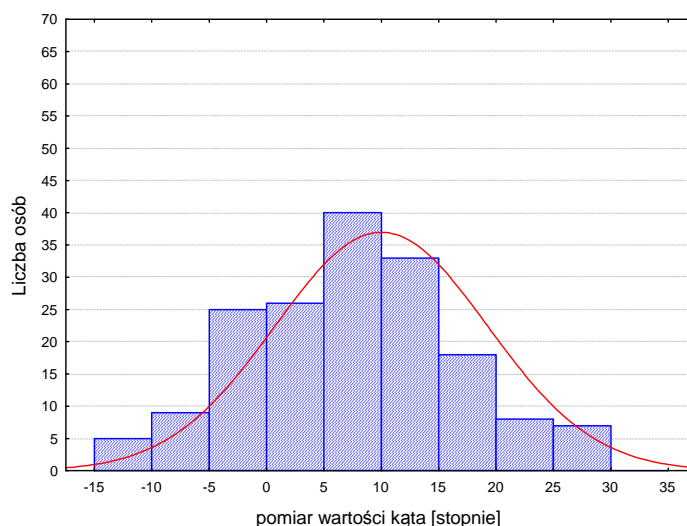
Wykres 17.

Test Silverskiolda, zgięty staw kolanowy -grupa leczona przed podaniem leku



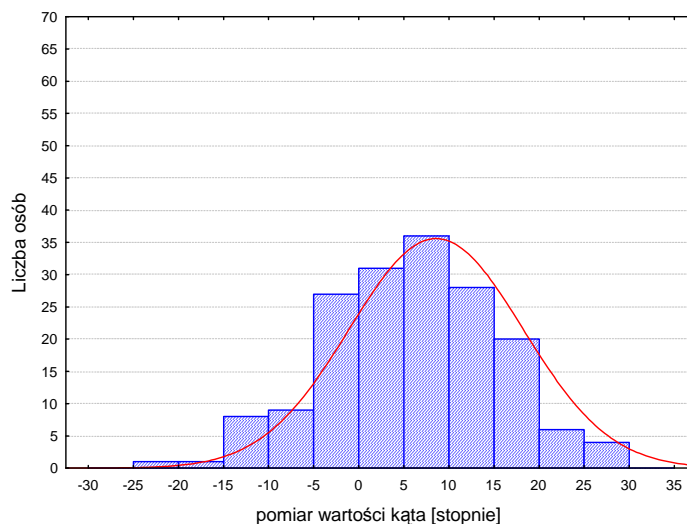
Wykres 18.

Test Silverskiolda, zgięty staw kolanowy -grupa leczona 3 tygodnie po podaniu leku



Wykres 19.

Test Silverskiolda, zgięty staw kolanowy -grupa leczona 12 tygodni po podaniu leku

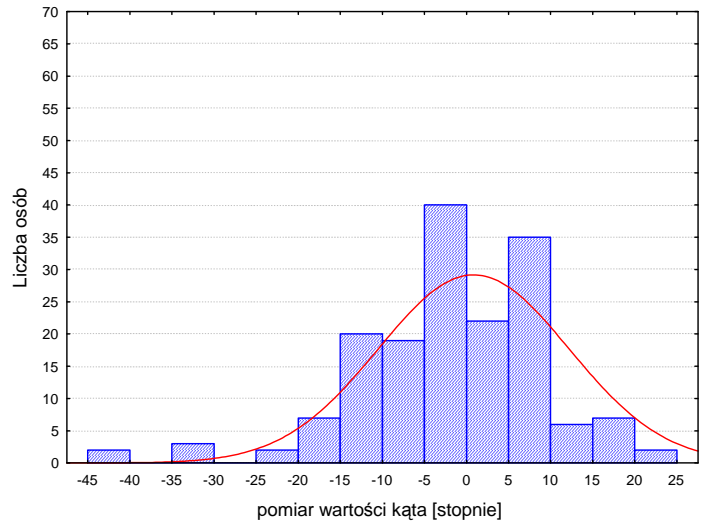




Przedstawiono także rozkłady wyników testu Silverskiolda przy zgiętym stawie kolanowym w grupie kontrolnej w czasie włączenia oraz w 3 i 12 tygodniu po włączeniu do badania (wykresy 20 do 22).

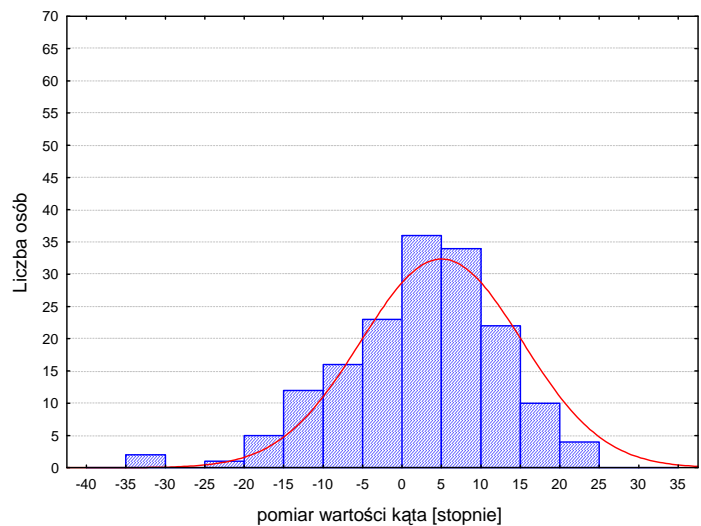
Wykres 20.

Test Silverskiolda, zgięty staw kolanowy -grupa kontrolna w czasie włączenia do badania



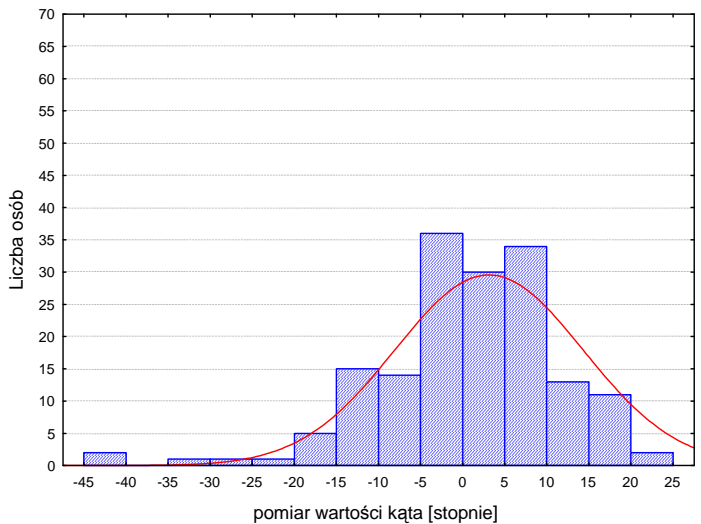
Wykres 21.

Test Silverskiolda, zgięty staw kolanowy -grupa kontrolna po 3 tygodniach od włączenia do badania



Wykres 22.

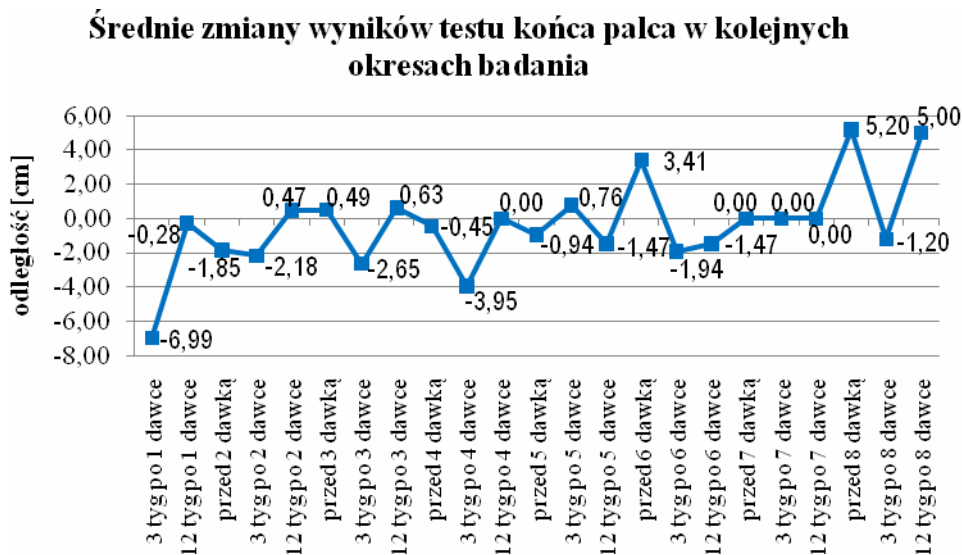
Test Silverskiolda, zgięty staw kolanowy -grupa kontrolna po 12 tygodniach od włączenia do badania



Analizując histogramy rozkładu zakresu ruchu przed podaniem oraz po podaniu BTX-A, możemy zauważyć, iż średnio w największej grupie pacjentów przed podaniem zakres ten wynosił – 2 stopnie (histogram 20), a po podaniu 5 stopni (histogram 21).

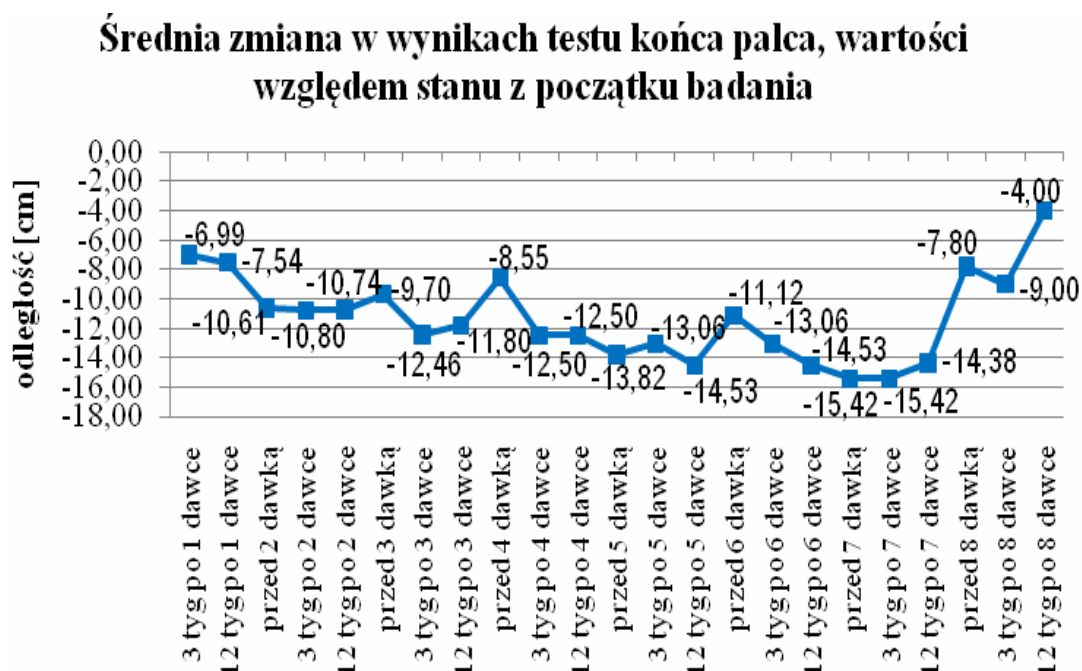
Kolejnym z badanych parametrów były wyniki testu końca palca. Przeprowadzono podobną analizę jak w przypadku pomiarów ROM stawu kolanowego oraz wyników testu Silverskiolda. Podobnie jak w przypadku pozostałych pomiarów, największą poprawę wyrażoną zmniejszaniem się odległości w tym teście obserwowano do podawania czwartej dawki leku (wykres 23). Należy jednak pamiętać, że obserwowany niekorzystny przyrost wartości obserwowany przy 8 dawce leku niekoniecznie musi być związany z brakiem działania leku, może natomiast być uwarunkowany selekcją dzieci prowadzącą do pozostania w badaniu przypadków najciężej chorych.

Wykres 23. Średnie zmiany wyników testu końca palca w czasie podawania kolejnych dawek leku



Analizując zmianę wyników testu końca palca względem wartości wyjściowych stwierdzono, że pomimo braku ciągłego postępu z dawki na dawkę obserwowanego do 8 dawki leku, zmierzone wartości były korzystniejsze od pomiarów wykonanych w czasie włączenia do badania (wykres 23).

Wykres 24. Średnie wyniki testu Silverskiolda przy zgiętym stawie kolanowym względem stanu z początku badania w czasie podawania kolejnych dawek leku



Oceniając zmiany w proporcjach dzieci uzyskujących różne wyniki w Zmodyfikowanej Skali Samodzielności Funkcjonalnej można było zaobserwować przyrastającą proporcję dzieci, które chodziły samodzielnie oraz relatywnie duży odsetek dzieci chodzących z pomocą co z kolei związane było ze zmniejszeniem się proporcji dzieci nie chodzących. Obserwacje te, określając proporcje dzieci w poszczególnych kategoriach, umożliwiły wykazanie korzystnego efektu leczenia uniezależniając wynik od utraty dzieci z badania w toku jego trwania (wykres 25- aneks).

W czasie podawania kolejnych dawek leku zaobserwowano także tendencję wzrastania proporcji dzieci deklarujących poprawę w ocenie skuteczności leczenia w skali GCI. Jednak utrata dzieci po kolejnych dawkach dzieci świadczy o rezygnacji z leczenia. Rodzice którzy kontynuowali leczenie oceniali terapię jako satysfakcjonującą (Wykres 26- aneks).

Analizując zależności wzorca chodu od czasu po podaniu BTX-A (wykres 27-aneks), można zauważyć, iż przed podaniem leku wzorec ten u większości przedstawiał się jako „palce- palce” (1 według Zmodyfikowanej Skali Porządkowej). W trzecim tygodniu po podaniu toksyny botulinowej, kiedy osiąga ona swoje maksymalne działanie wzorec ten przedstawia się w większości jako „pełne i stałe obciążenie całej stopy” czyli trzeci stopień według ZSP. Należy także podkreślić pojawienie się już w trzecim tygodniu po podaniu pierwszej dawki leku najbardziej prawidłowego wzorca ułożenia stopy- pełne i stałe obciążenie z propulsją.

Na podstawie uzyskanych wyników zauważono, iż pomimo przemijającego działania leku, BTX-A wywiera korzystny wpływ na poprawę wzorca chodu, co stanowi długoterminowy cel leczenia.

## **V. Analiza statystyczna**

Analizą statystyczną objęto 173 przypadki grupy leczonej oraz 165 przypadków z grupy kontrolnej. Analizowano następujące zmienne:

- 1) Wiek badanych dzieci –przy porównaniach pomiędzy grupą badaną a kontrolną zmienną traktowano jako ciągłą. W celu określenia wpływu wieku dzieci na skuteczność leczenia przyjęto następujące kategorie wiekowe: do 5 lat, >5 do 10 lat, >10 do 15 lat, >15 lat. W toku analizy obserwowano, że liczebność grupy wiekowej >15 lat nie była wystarczająca aby wyciągać miarodajne wnioski, wówczas grupę tą łączono z grupą dzieci >10 do 15 lat tworząc połączoną kategorię „>10 lat”
- 2) Pozostałe zmienne demograficzne analizowano w postaci w jakiej zostały zebrane w toku prowadzonego badania
- 3) Wyniki skali Ashworth przedstawiono podając zarówno miary tendencji centralnej i zmienności (jak średnia, SD, mediana i rozstęp międzykwartyłowy) jak i odsetek dzieci osiągający określone wartości skali
- 4) Skala ZSSF i ZSP dane dotyczące rehabilitacji i stanu umysłu traktowano jako zmienne skategoryzowane
- 5) Wyniki pomiarów goniometrycznych traktowano jako zmienne o charakterze ciągłym przedstawiając w opisie tych parametrów miary tendencji centralnej i zmienności.

- 6) Wyniki testu końca palca analizowano porównując odsetek dzieci osiągający prawidłowe wyniki testu oraz przedstawiając brakujące wartości dla dzieci, które wykonały test jednak nie osiągnęły normy –wówczas zmienną traktowano jako zmienną ciągłą.

W celu porównania różnic pomiędzy badanymi grupami w stosunku do cech o charakterze skategoryzowanym wykorzystano test niezależności chi-kwadrat.

W sytuacjach kiedy nie zostały spełnione założenia tego testu (wartości oczekiwane były mniejsze niż 5) do porównania wykorzystano test dokładny Fisher'a.

Dla zmiennych o charakterze ilościowym (w sytuacjach kiedy zmienna traktowano jak zmienną ciągłą) w pierwszym kroku analizy zweryfikowano zgodność z rozkładem normalnym za pomocą testu Shapiro-Wilka. Następnie dla zmiennych o rozkładzie zgodnym z rozkładem normalnym do porównania wykorzystano test t-Studenta, natomiast dla zmiennych o rozkładach skośnych do określenia istotności różnic wykorzystano test Mann'a-Whitney'a.

Jednym z elementów analizy było także określenie różnic w wynikach pomiarów goniometrycznych w wyodrębnionych grupach wieku oraz w grupach rozpoznania. Ze względu na potrzebę jednoczesnego porównania ponad 2 grup w wymienionych analizach wykorzystano testy analizy wariancji. W porównaniach, dla których zostały spełnione założenia (jednorodność wariancji -testowano testem Bartlett'a, brak korelacji pomiędzy średnimi i odchyleniami standardowymi porównywanych grup) zastosowano klasyczną analizę wariancji (ANOVA). Wówczas dla określenia istotności różnic pomiędzy każdą z porównywanych dwóch grup wykorzystano jako test post-hoc -test Scheffego.

W przypadkach kiedy założenia wariancji nie były spełnione do porównań wykorzystano test Kruskal'a-Wallis's (nieparametryczny odpowiednik ANOVA dla prób niepowiązanych).

W celu określenia szansy uzyskania poprawy wykorzystano model regresji logistycznej wielowymiarowej krokowej postępującej. Zastosowanie modelu regresji logistycznej pozwoliło na oszacowanie szansy uzyskania poprawy w badanych parametrach klinicznych oraz wynikach użytych skal. Dzięki wykorzystaniu modelu krokowego postępującego możliwe było wyodrębnienie spośród wszystkich

analizowanych cech tych parametrów, które w sposób istotny wpływały na szansę uzyskania poprawy. Tym samym do modelu włączano tylko te zmienne, które w sposób istotny ( $p < 0,05$ ) wpływały na szansę powodzenia (mogły zarówno zwiększać jak i zmniejszać tę szansę). Dodatkowo za zmienne zakłócające uznano wiek oraz płeć badanych i aby możliwe było wykluczenie roli tych zmiennych zawsze umieszczano je w modelu regresji logistycznej. Wartości ilorazu szans dla wieku lub płci przedstawiono w tabelach w sytuacji, kiedy wpływały one statystycznie istotnie na szansę uzyskania poprawy.

Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu programu Intercooled Stata 8.0 for Windows (Stata Corporation, USA). Rozkłady wygenerowano za pomocą oprogramowania Statistica v.6.0 (StatSoft Corp., USA). Za statystycznie istotne uznano wyniki, dla których  $p < 0,05$ .

## **Rozdział VI: DYSKUSJA I OMÓWIENIE WYNIKÓW**

Skuteczność działania BTX-A w leczeniu spastycznej postaci MPD w obrębie kończyn dolnych potwierdzają randomizowane badania podwójnie ślepej próby przeprowadzone między innymi przez Komana, Corrego, Sutherlanda (33,91,178), oraz liczne badania prospektywne i retrospektywne (26,27, 33, 34, 37, 55, 66, 76, 88, 89, 90, 104,149,168,169,182,185,190). Skuteczność działania BTX-A również w obrębie kończyn górnych jest coraz częściej opisywana (53,80,170,185, 188) oraz w przypadku leczenia przykurczów dynamicznych w stawie biodrowym (8,10,50,118,123,189,142, 193). Wyniki leczenia spastyczności w zakresie kończyn dolnych są znacznie lepsze w zakresie poprawy funkcji w porównaniu do wyników np. wzrostu zakresów ruchu.

W efekcie odległym w badaniach nad skutecznością BTX-A, powinno zwracać się większą uwagę na poprawę funkcji niż na jednostkową poprawę np. zakresu ruchu. Wyniki powinny rozpatrywać się globalnie tym bardziej, że w przypadku stosowania leku rozluźniającego do mięśnia dwustawowego osiąga się efekt rozluźnienia w obydwu stawach, a zmiany mogą rozkładać się proporcjonalnie. Również oddziaływanie poszczególnych stawów na siebie ma tu ogromne znaczenie. Zmiana w jednym stawie (np. wzrost ruchomości), na zasadzie łańcucha kinematycznego rzutuje na mechanikę drugiego stawu. I tak podanie BTX-A do mięśnia brzuchatego łydki spowoduje nie tylko wzrost ruchomości w stawie skokowym, ale także w stawie kolanowym (10). W badaniach przeprowadzonych do tej pory jednak takiego związku

nie wykazano i są to założenia biomechaniczne. Również w badaniach własnych nie wykazano wpływu zmiany w jednym stawie na drugi staw.

Niektórzy autorzy utrzymują iż efekt działania BTX-A może utrzymywać się 6 miesięcy (37), 9 miesięcy (27), a nawet 18 miesięcy, co nasuwa podejrzenie biomechanicznej przebudowy mięśnia pod wpływem BTX-A (27,171).

Sugeruje się, iż minimalny czas odstępu pomiędzy podaniami powinien wynosić 3 miesiące, aby uniknąć wytwarzaniu się przeciwciał, które mogą spowodować, iż pacjent w przyszłości nie odpowie z oczekiwanym efektem na stosowanie BTX-A (27,37,149). Również wyniki badań własnych wskazują na konieczność zwiększenia odstępów między kolejnymi podaniami, a zwłaszcza po pierwszej dawce.

W niektórych przypadkach w sytuacji braku odpowiedzi w zakresie poprawy funkcji danego stawu stosuje się system dostrzyknięć przed upływem 3 miesięcy w inną grupę mięśniową (37), w Oddziale Rehabilitacji USD nie stosowano dostrzyknięć właśnie ze względu na możliwość tworzenia się przeciwciał.

W badaniach Delgado (37), zastosowano 8-krotne podania u 106 dzieci, a jedynymi skutkami ubocznymi była niewielka gorączka oraz wiotkość kończyn po podaniu pierwszej, drugiej i trzeciej dawki. Podobne wyniki otrzymali w trakcie rocznych badań Koman (89), Sutherland (178), Ward (189). Po trzeciej dawce nie odnotowano żadnych skutków ubocznych co może świadczyć o tolerancji mięśni na BTX-A (34,37,89,178).

W badaniach klinicznych własnych jakie przeprowadzono na terenie USD, wśród skutków ubocznych odnotowano jedynie 1 przypadek reakcji alergicznej w postaci miejscowej wysypki po trzeciej dawce oraz przejściowe zwiotczenie kończyn dolnych w 2 przypadkach po pierwszej dawce. Wyniki które uzyskano są zgodne z danymi zawartymi w piśmiennictwie.

Alternatywą u starszych dzieci z zaawansowanymi przykurczami dynamicznymi (zgięcie grzbietowe  $< 10^\circ$ ), powinny być zabiegi chirurgiczne (37).

W tych przypadkach BTX-A powinno stosować się jedynie w celach diagnostycznych, aby ustalić skutek przyszłego zabiegu. Zgodnie z badaniami zawartymi w piśmiennictwie najlepsze wyniki terapii BTX-A uzyskuje się u dzieci poniżej 5 r.ż. lub nawet przesuwając górną granicę do 4 r.ż. (149,169). W badaniach własnych najlepszy efekt terapii osiągnęły dzieci w wieku powyżej 10 r.ż., co może wynikać z lepszych możliwości funkcjonalnych dziecka starszego oraz motywacji i rozumienia ćwiczeń oraz autokorekcji również po terapii.

W badaniach nad skutecznością BTX-A w porównaniu z zabiegami wydłużania ścięgna Achillesa na poprawę wzorca chodu; Koman i wsp. wykazał, iż stosowanie BTX-A (u dzieci z MPD powyżej 7 roku życia) w połączeniu z fizjoterapią oraz szynowaniem, może zastępować zabiegi chirurgiczne lub odkładać je w czasie. Po takim leczeniu dzieci zyskały poprawę funkcji i wzorca chodu oraz utrzymanie korekcji przez 6 miesięcy (91). W badaniach własnych Średnie wartości ROM wzrastały wraz z wiekiem dzieci, jednak statystycznie istotne różnice obserwowano tylko dla dzieci w wieku do 5 roku życia oraz dzieci w wieku powyżej 10 lat (ROM: 4,0° vs 13,0°; p=0,043). Dzieci w grupie wiekowej 5-10 lat miały ponad 2-krotnie większą szansę uzyskania poprawy niż dzieci w wieku do 5 lat. Nieco większą szansę poprawy stwierdzono u dzieci w wieku 10-15 lat, natomiast w najstarszej grupie wiekowej szansa ta wzrastała prawie 10-krotnie. Różnice te mogą wynikać z lepszych warunków rehabilitacji dziecka starszego, które jest w stanie również samodzielnie kontrolować ułożenie kończyny, wraz z wiekiem wzrasta również świadomość ciała dziecka oraz od 5 roku życia normalizują się reakcje równoważne.

Zabiegi wydłużania ścięgien i mięśni powinno przeprowadzać się powyżej 7 roku życia. Według współczesnych poglądów zabiegi operacyjne powinno się wykonywać nie wcześniej niż po 7-8 roku życia, kiedy wykształci się już dojrzały, ostateczny wzorzec chodu, a do tego czasu należy dziecko poddawać intensywnej fizjoterapii, rozciągać mięśnie, pobudzając je do normalnego wzrostu (90, 198).

Wyniki badań własnych są także zgodne z twierdzeniem, iż efekt działania BTX-A zależy od wieku, dawki, przerwy między podaniami, postaci porażenia, rodzaju i miejsca rehabilitacji. Czynnikiem w sposób statystycznie istotny determinującymi szansę uzyskania poprawy były metody i miejsce prowadzenia zabiegów rehabilitacyjnych dla poprawy wyników w przypadku testu Silverskiolda. Odpowiednio Szansa uzyskania poprawy w teście wzrastała 3 krotnie w przypadku terapii NDT oraz 4 krotnie w przypadku rehabilitacji w ośrodku stacjonarnym.

Przeprowadzona analiza pokazała również, że w grupie dzieci, które ostrzykiwane miały więcej niż jeden poziom mięśni obserwuje się większą średnią wartość ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy (p=0,020). Nie dowiedziono natomiast istnienia statystycznych różnic w wynikach testu Silverskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym (p=0,951). Badania pokazały poprawę po zastosowaniu ostrzykiwania 2 poziomów mięśni w skali Ashworth'a (ostrzykiwanie 2



poziomów, w porównaniu do 1 poziomu zwiększało szansę uzyskania poprawy ponad 2-krotnie) oraz uzyskanie poprawy w ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy.

Na podstawie wyników analizy statystycznej stwierdzono, iż najlepsze efekty terapii osiągnięto w trzecim tygodniu po podaniu pierwszej dawki BTX-A.

W dwunastym tygodniu po podaniu BTX-A kiedy efekt działania toksyny ulega stopniowemu wygaszaniu osiągnięto wyniki gorsze aczkolwiek nie powrót do punktu wyjścia. W trzecim tygodniu po podaniu drugiej dawki zaobserwowano, iż efekt działania BTX-A jest znacznie gorszy w porównaniu z wynikami po pierwszej dawce. W trzecim tygodniu po podaniu czwartej dawki zaobserwowano podobne wyniki jak w 12 tygodniu po podaniu pierwszej dawki.

Wykazano niewielką zależność przyrostu wartości wzorca chodu od postaci porażenia. U dzieci z hemiparezą nastąpił większy przyrost, średnio o 2 stopnie według ZSP, natomiast u dzieci z diparezą średnio o 1 stopień. W badaniach goniometrycznych Pomimo iż dzieci z diparezą wykazywały nieco większy średni stopień poprawy we wszystkich spośród porównywanych parametrów badań goniometrycznych, żadna z różnic nie osiągnęła istotności statystycznej. Model regresji krokowej ujawnił także, że na poprawę ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy z ograniczeniem pozycji wyjściowej, wpływało rozpoznanie. Analiza pokazała, że dzieci z hemiparezą w porównaniu do dzieci z diparezą miały o ponad 70% mniejszą szansę uzyskania poprawy. W przypadku pomiarów obwodów uda stwierdzono, że czynnikiem wpływającym na szansę poprawy było również rozpoznanie kliniczne. W tym przypadku dzieci z hemiparezą miały ponad 6-krotnie większą szansę poprawy niż dzieci z diparezami.

Na podstawie analizy statystycznej wyników przyrostów zakresu ruchu po terapii BTX-A, wykazano iż rodzaj porażenia ma znaczenia dla osiągniętych efektów terapii i lepsze wyniki uzyskuje się u pacjentów z diparezą.

Próbowano również porównać grupę dzieci leczonych preparatem Botox z grupą leczoną preparatem Dysport; nie zaobserwowano jednak istotnych różnic w odsetku dzieci uzyskujących poprawę wyników pomiarów goniometrycznych oraz dzieci, u których zaobserwowano zmniejszenie różnicy w obwodach uda i podudzia. Przeprowadzone badanie pokazało, że w badanej grupie dzieci zastosowanie określonego preparatu nie wpływało statystycznie istotnie na szansę uzyskania poprawy również w MAS, ZSP, ZSSF.

Założono, iż wyjściowe zaawansowanie przykurczu dynamicznego, miało wpływ na osiągnięty efekt leczenia. W pierwszym etapie analizy porównano średni stopień poprawy w obrębie stawu kolanowego co pozwoliło na wykazanie, że dzieci z ciężkim przykurczem po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki leku uzyskały większy stopień poprawy niż dzieci z niewielkim przykurczem. W grupie dzieci z ciężkim przykurczem u większej proporcji dzieci obserwowano poprawę o co najmniej 20°. Następnie oceniono średni stopień poprawy w wynikach testu Silverskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym obserwując, podobnie jak w przypadku wyników dla ROM stawu kolanowego, że u dzieci z ciężkim przykurczem średni stopień poprawy był większy (7,8° vs 3,1°;  $p < 0,001$ ). Podobnie większy odsetek dzieci uzyskał poprawę o co najmniej 10°. Według Boyda i Grahama (28), wyjściowy zakres ruchu również ma znaczenie dla osiągniętych efektów działania BTX-A, aczkolwiek stwierdzono im większy przykurcz dynamiczny tym gorsze efekty terapii.

Jednym z celów mojej pracy było ukazanie wpływu działania BTX-A wraz z intensywną rehabilitacją na funkcjonowanie dziecka. Ogromne znaczenie na poprawę wydolności, prędkości i wzorca chodu ma przyrost zakresów ruchu w stawie, który można uzyskać przez zastosowanie BTX-A. Poprawa lokomocji po zastosowaniu BTX-A, ma ogromne znaczenie dla rehabilitacji, dając możliwość wykorzystania pracy mięśni w odmiennych warunkach- bardziej fizjologicznych. Chód jako najwyższa wartość wyznaczająca w fizjoterapii powrót do zdrowia i funkcjonowania w społeczeństwie, musi być szczególnie traktowany w procesie terapii. Zastosowanie intensywnej rehabilitacji po podaniu BTX-A, zwiększało szansę poprawy ponad 8-krotnie. Dodatkowym czynnikiem zwiększającym szansę poprawy w ZSSF była liczba zabiegów rehabilitacyjnych w tygodniu. Uogólniając, zwiększenie liczby zabiegów rehabilitacyjnych o każdy kolejny 1 w tygodniu zwiększało szansę uzyskania poprawy w ZSSF o 57%. Zwiększenie liczby zabiegów rehabilitacyjnych o kolejny 1 w tygodniu zwiększało również szansę poprawy w ZSP o 40%.

Innym czynnikiem wpływającym na proces terapii był rozwój umysłowy dziecka. Badania własne pokazały, iż gorszy rozwój umysłowy miał negatywny wpływ na poprawę w ZSP. Dzieci, których rozwój umysłowy określono jako "nieprawidłowy w stopniu lekkim" miały o 75% mniejszą szansę na uzyskanie poprawy, natomiast dzieci z rozwojem umysłowym zdefiniowanym jako "nieprawidłowy w stopniu ciężkim" w czasie 3 tygodni od podania leku w ogóle nie uzyskiwały poprawy. Rozwój umysłowy dzieci wraz z nasileniem nieprawidłowości zmniejszał szansę poprawy.

Czworo dzieci po zastosowanym leczeniu zaczęło samodzielnie chodzić. U dzieci chodzących samodzielnie osiąga się większy przyrost zakresów ruchu w stawach. Poprzez samo chodzenie dziecko stale ćwiczy mięśnie rozciągając i pobudzając do wzrostu, a prawidłowe obciążanie kończyny dodatkowo wpływa na reorganizację pracy mięśni. W przypadku osób chodzących niesamodzielnie gorszy efekt uwarunkowany jest przymusem używania podpórek, kul, balkoników przez co nacisk rozkładany jest nie tylko na kończyny dolne ale także w dużej mierze na kończyny górne.

## **VII: WNIOSKI**

1. Stosowanie BTX- A, jako leku wspomagającego proces rehabilitacji wydaje się być uzasadnione ze względu na poprawę funkcji, wzorca i kosmetyki chodu co zwiększa możliwości lokomocyjne a tym samym możliwość integracji społecznej dzieci z MPD.

2. W trakcie długotrwałej terapii BTX-A zaobserwowano spadek efektywności leczenia, co eliminuje długotrwałą monoterapię, ale potwierdza skuteczność terapii BTX-A w połączeniu z intensywną rehabilitacją, o czym świadczą uzyskane wyniki.

3. W wyniku terapii BTX-A można uzyskać: zmniejszenie spastyczności w pomiarach wg skali Ashworth'a, zwiększenie zakresu ruchu w stawach, polepszenie funkcji lokomocyjnych, ułatwienie pielęgnacji i pionizacji.

4. Czynnikiem w sposób statystycznie istotny determinującym szansę uzyskania poprawy było stosowanie metody NDT i miejsce prowadzenia zabiegów rehabilitacyjnych. Odpowiednio szansa uzyskania poprawy w teście wzrastała 3 krotnie w przypadku terapii NDT oraz 4 krotnie w przypadku rehabilitacji w ośrodku stacjonarnym.

5. Należy podkreślić, iż warunkiem leczenia toksyną botulinową jest prowadzenie intensywnej fizjoterapii oraz stosowanie w pierwszym etapie łusek gipsowych, w drugim etapie ortez i tapingu medycznego. U dzieci, u których nie zastosowano rehabilitacji (z przyczyn socjalnych) wystąpił brak poprawy, a nawet pogorszenie zakresów ruchu po podaniu BTX-A, co dowodzi iż jest to nieodzowny element terapii.

Do terapii BTX-A można zakwalifikować dzieci z różnym stopniem zaawansowania dynamicznych przykurczów spastycznych, ze względu na powodzenie terapii również w przypadkach dużych ograniczeń ruchowych.

Rozpoczęcie terapii przed 8 rokiem życia, a więc przed okresem utrwalenia wzorca chodu może dawać lepsze efekty niż u dzieci starszych w zakresie pomiarów kątowych. W zakresie funkcji lepsze wyniki uzyskują dzieci powyżej 10 roku życia. Stosowanie BTX-A, jako leku wspomagającego proces rehabilitacji wydaje się być istotne ze względu na korzystne warunki przeprowadzania rehabilitacji po zastosowanym leczeniu.

Uzasadnione wydaje się być stosowanie BTX-A u dzieci z diplegią i hemiplegią w celu poprawy lokomocji, a u dzieci z tetraplegią – w celach pionizacyjnych i pielęgnacyjnych.

Stosowanie BTX-A jest cennym zabiegiem ułatwiającym rehabilitację, aczkolwiek przejściowe działanie leku oraz immunogenność stanowi problem kliniczny.

## STRESZCZENIE

Obserwacje kliniczne oraz wyniki licznych badań wskazują na krótkoterminową skuteczność leczenia spastyczności za pomocą BTX-A u dzieci z MPD. Skuteczność działania BTX-A potwierdzają liczne badania prospektywne i retrospektywne.

Pomimo prowadzonych badań nie wykazano związku pomiędzy rodzajem oraz intensywnością prowadzonej rehabilitacji w przebiegu leczenia toksyną botulinową. Istnieje więc wiele wątpliwości w zakresie dokładnej oceny skuteczności leczenia..

W przedstawionej pracy podjęto próbę wyjaśnienia tych wątpliwości, biorąc równocześnie pod uwagę obecność różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną, stopień poprawy w czasie leczenia po podaniu kolejnych dawek leku.

Do badania włączono 173 przypadków dzieci objętych leczeniem oraz 165 przypadków dzieci stanowiących grupę kontrolną. W grupie leczonej znalazły się dzieci leczone dwoma preparatami BTX-A.

W badaniach własnych najlepszy efekt terapii osiągnęły dzieci w wieku powyżej 10 r.ż., co może wynikać z lepszych możliwości funkcjonalnych dziecka starszego oraz motywacji, rozumienia ćwiczeń oraz możliwości adaptacyjnych. Dzieci w grupie wiekowej 5-10 lat miały ponad 2-krotnie większą szansę uzyskania poprawy niż dzieci w wieku do 5 lat.

Wyniki przeprowadzonych badań są także zgodne z twierdzeniem, iż efekt działania BTX-A zależy od wieku, dawki, przerwy między podaniami, postaci porażenia, rodzaju

i miejsca rehabilitacji. Czynnikiem w sposób statystycznie istotny determinującymi szansę uzyskania poprawy były metody i miejsce prowadzenia zabiegów rehabilitacyjnych dla poprawy wyników szczególnie w przypadku testu Silverskiolda. Odpowiednio Szansa uzyskania poprawy w teście wzrastała 3 krotnie w przypadku terapii NDT oraz 4 krotnie w przypadku rehabilitacji w ośrodku stacjonarnym.

Przeprowadzona analiza pokazała również, że w grupie dzieci, które ostrzykiwane miały więcej niż jeden poziom mięśni obserwuje się większą średnią wartość ROM stawu kolanowego. Badania pokazały poprawę po zastosowaniu ostrzykiwania 2 poziomów mięśni w skali Ashworth'a (ostrzykiwanie 2 poziomów, w porównaniu do 1 poziomu zwiększało szansę uzyskania poprawy ponad 2-krotnie) oraz uzyskanie poprawy w ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy.

Na podstawie wyników analizy statystycznej stwierdzono, iż najlepsze efekty terapii osiągnięto w trzecim tygodniu po podaniu pierwszej dawki BTX-A.

Zastosowanie intensywnej rehabilitacji po podaniu BTX-A, zwiększało szansę poprawy ponad 8-krotnie. Dodatkowym czynnikiem zwiększającym szansę poprawy w ZSSF była liczba zabiegów rehabilitacyjnych w tygodniu. Uogólniając, zwiększenie liczby zabiegów rehabilitacyjnych o każdy kolejny 1 w tygodniu zwiększało szansę uzyskania poprawy w ZSSF o 57%. Zwiększenie liczby zabiegów rehabilitacyjnych o kolejny 1 w tygodniu zwiększało również szansę poprawy w ZSP o 40%.

Innym czynnikiem wpływającym na proces terapii był rozwój umysłowy dziecka. Badania własne wykazały, szczególnie wpływ upośledzenia umysłowego na brak poprawy funkcji chodu w ZSP.

U dzieci chodzących samodzielnie wykazano większy przyrost zakresów ruchu w stawach. Poprzez samo chodzenie dziecko stale ćwiczy mięśnie rozciągając i pobudzając do wzrostu.

Należy podkreślić, iż warunkiem leczenia toksyną botulinową jest prowadzenie intensywnej fizjoterapii pacjentów. U dzieci u których nie zastosowano rehabilitacji wystąpił brak poprawy, a nawet pogorszenie zakresów ruchu po podaniu BTX-A, co dowodzi, iż jest to nieodzowny element terapii

## Abstract

Using of botulinum toxin type A (BTX-A) in treatment of spasticity of the lower limbs in children with cerebral palsy.

The clinical researches and results of plenty observations shows short-term efficiency in treatment spasticity with BTX-A in children with CP. Positive results of treatment with BTX-A shows many of the prospective and retrospective trials.

Through researches followed there is no significant correlation between type and intensity of rehabilitation during treatment with BTX-A.

There are still many doubts of careful estimation of efficiency of the treatment. To clarify those questions the trial was undertaken in this dissertation by the author, taking under consideration differences between control and injection group and the measure of efficiency of treatment after serial doses of BTX-A.

Children with cerebral palsy were allocated to control group- 165 and injection group- 173 cases. The injection group was treated with two different medicaments. The statistical tests showed significant improvement from baseline in injection group in children over 10 years old. Probably because of better functional skills of coordination, superior motivation and understanding of exercises. Children in age groups, age between 5 and 10 years old, had two times bigger chance of improvement than children under 5 years old.

The results confirms that the treatment with BTX- A depends on age, dose, interval between injections, type of paralysis, as well as the time and place of rehabilitation.

The statistically relevant determinants of chances for improvements were the methods and the places that rehabilitation was performed for improvements of results, especially in case of Silverskiold test.

The chance of improvement increased four times with NDT therapy and three times in rehabilitation center.

Between one and four target muscles were selected according to functional goals and biomechanical assessments. Multiple site injections with BTX-A were more efficient in mean ROM in knee joint. The study showed prevalence of multiple sites injections in Modified Ashworth Scale (MAS) that increased chances of improvement two times.

Statistical tests showed that the best results were observed in 3 weeks after first injection of BTX-A.

Application of intensive rehabilitation increased the chance of improvement 8 times. Additional factor increasing chance of improvement was the number of rehabilitation treatment in MFIM. Every surplus of rehabilitation applied per week, increased chances of improvement to 57%.

The significant factor in the treatment results was the patient's state of mind. The Study showed decreased results with handicapped children, especially with FRS. The most effective improvement of motion after BTX-A treatment was observed with children with diplegia and hemiplegia walking without aids.

Patients without required rehabilitation (5 cases, due to social reasons), after using BTX-A presented even worse results than at the baseline. Permanent and neurodevelopmental rehabilitation is a condition of using BTX-A in children with CP.

## **PIŚMIENNICTWO**

1. Ahnert-Hilger G., Grosse G., Pickert G., Holtje M., Hoffman F., Just I.: Novel neurobiological activity of botulinum C3 exoenzyme and its potential therapeutic use. *Archives of Pharmacology* 2002, 365 supl. 2, 9.
2. Albright A. L., Ferson S. S. Intrathecal baclofen therapy in children. *Neurosurg Focus*. 2006, Tom 21, 1-6.
3. Alderson K.: Effects of botulinum A toxin on terminal motor nerves. *Mov. Disord.*, 1995, 10, 366.
4. Alhusaini A.A., Crosbie J., Shepherd B. I wsp. No change in calf muscle passive stiffness after botulinum toxin injection in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol*. 2011; 53, 6: 553-557.
5. Aoki K.R.: Preclinical update on Botox (botulinum toxin type A)- purified neurotoxin complex relative to other botulinum neurotoxin preparations. *Eur. J. Neurol*, 1999; 6, supl.4, 3-9.
6. Baker R., Jasiński M., Maciag-Tymecka i. i wsp. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double blind, placebo controlled, dose ranging-study. *Dev. Med. Child. Neurol*. 2002; 44: 666-675.
7. Bakheit A.M.O.: Postępowanie w spastyczności. *Rehab. Med.*, 1998, 2,3, s. 67-80.
8. Balbaloglu O., Basaran A. and Ayoglu H. Functional Outcomes of Multilevel

- Botulinum Toxin and Comprehensive Rehabilitation in Cerebral Palsy. *J Child. Neurol.* 2011 ; 26 (4): 482-487.
9. Bandyopadhyay S. i wsp.: Role of the heavy and light chains of botulinum neurotoxin in neuromuscular paralysis. *J. Biol. Chem.*, 1987, 262, 2660.
  10. Barrett R.S.\_What are the long-term consequences of botulinum toxin injections in spastic cerebral palsy? *Dev. Med. Child Neurol.* 2011 Jun;53(6):485. 2011 Apr 19.
  11. Barinaga M.: Secrets of secretion revealed. *Science*, 1993, 260, 487.
  12. Barnes P.M.: Experience of botulinum toxin in the management of spasticity. *Eur. J. Neurol.* 1997. 4 (suppl. 2): S33-S36.
  13. Barnes M.P., i wsp. Spasticity in multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2003, 17: 66-70.
  14. Bax M., Goldstein M., Rosenbaum P. i wsp. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2005; 47: 571-576.
  15. Beck E.W. Mosby's atlas of functional anatomy. T.C.V.M.C., London 1982, 92-93.
  16. Berweck S. Schroeder A.S., Fietzek U.M. i wsp. Sonography- guided injection of botulinum toxin in children with cerebral palsy. *Lancet* 2004; 363: 249-250.
  17. Bethoux F. Spasticity patients: Special considerations. *Seminars in Pain Medicine.* 2004, Tom 2(1), 36-42.
  18. Biering-Sorensen F., Nielsen J. B. i Klinge K. Spasticity-assessment: a review. *Spinal Cord.* 2006, 44: 708-722.
  19. Bigalke H i wsp.: Tetanus toxin and botulinum A toxin inhibit release and uptake of various transmitters, as studied with particulate preparations from rat brain and spinal cord. *Arch. Pharmacol.*, 1981, 316, 244.
  20. Bihari K. Safety, effectiveness, and duration of effect of Botox after switching from Dysport for blepharospasm, cervical dystonia and hemifacial spasm. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 433-438.
  21. Bonikowski M. red. J. Sławek. Toksyna botulinowa w leczeniu spastyczności u dzieci. *VM Gdańsk* 2007. 119-138.
  22. Bogucki A.: Toksyna botulinowa: mechanizm działania. *Neur. Neurochir. Pol.*, 1998, supl.1, s. 23-29.
  23. Bogucki A.: Leczenie toksyną botulinową hiperhydrozy ekrynowej. *Aktualności Neurologiczne*, 2001, vol.1, nr.3, 216-220.



24. Booth C. M., Cortina- Borja M.J., Theologis T.N. Collagen accumulation in muscles of children with cerebral palsy and correlation with severity of spasticity. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2001; 43: 314- 320.
25. Brennan P. M., Whittle I. R. Intrathecal baclofen therapy for neurological disorders: a sound knowledge base but many challenges remain. *British J Neurosurg.* 2008, 22(4): 508-519.
26. Boyd R.N., Graham H.K.: Botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy: indications and outcome. *Eur. J. Neurol.*, 1997,4 (suppl.2), 15-22.
27. Boyd R.N., Graham H.K. Objective measurements of clinical findings in the use of botulinum toxin type A for the management of children with cerebral palsy. *Eur J Neurol* 1999, 6, 4, 23-35.
28. Boyd R. N., Graham I. E.A., Natrass G. R., Graham H.K.: Medium-term response characterisation and risk factor analysis of botulinum toxin type A in the management of spasticity in children with cerebral palsy. *Eur. J. Neurol.* 1999; 6 ( suppl. 4): 37-45.
29. Boyd R.N., Pliatsios V., Starr R. I wsp. Biomechanical transformation of the gastro-soleus muscle with botulinum toxin type A in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2000; 42: 32- 41.
30. Brin M.F.: Botulinum toxin: new and expanded indications. *European Journal of Neurology* 1997, 4, supl 2, 59-65.
31. Chin T.Y., Natrass G.R., Selber P. i wsp. Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation. *J. Pediatr. Orthop.* 2005; 25: 286-291.
32. Christopher Reeve & Dana Foundation - Researches. Witryna sieci Web fundacji Christopher Reeve & Dana Foundation. (Zacytowano: 15 Luty 2011.)  
[http://www.christopherreeve.org/site/e.mtKZKGMWKwG/b.5184189/k.5587/Paralysis\\_Facts\\_Figure.htm](http://www.christopherreeve.org/site/e.mtKZKGMWKwG/b.5184189/k.5587/Paralysis_Facts_Figure.htm).
33. Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, McNeill S., Taylor T.C., Graham H.K.: Botulinum toxin A as an alternative to serial casting in the conservative management of equinus in cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neur.* 1995, 37, suppl 73, 20-21.
34. Cosgrove A.P., Corry I.S., Graham H.K.: Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neur.* 1994, 36, 386-396.

35. Cosgrove A.P., Graham H.K.: Botulinum toxin A prevents the development of contractures in the hereditary spastic mouse. *Dev. Med. and Child Neurol.* 1994; 36: 379-385.
36. Davis E.C., Barnes M.P.: Botulinum toxin and spasticity. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000;69:143-147.
37. Delgado M.R.: The use of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy: a retrospective study. *European Journal of Neurology*, 1999, 6, supl.4, 11- 17.
38. Dietz V., Sinkjaer T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *The Lancet.* 2007, 6: 725-733.
39. Dobrowolski J.M., Bandyra A., Potasz P., Horeglad S., Janiszewski M.: Leczenie operacyjne w dziecięcych porażeniach mózgowych. *Fizjoterapia*, 1996, 4, 1 - 2, 10-13.
40. Dobson F., Morris M.E., Baker R. i wsp. Gait classification in children with cerebral palsy: a systematic review. *Gait Posture* 2007; 25: 140-152.
41. Dolly J.O.: Therapeutic and research exploitation of botulinum neurotoxins. *European Journal of Neurology* 1997, 4, suppl 2, 5-10.
42. Domżał T. M.: Toksyna botulinowa w leczeniu niektórych chorób neurologicznych. *Terapia*, 1998, 6,1,25- 27.
43. Domżał T.M.: Toksyna botulinowa w leczeniu drżenia. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 1998; 32 (suppl 1): 51-56.
44. Dong M., Yeh F., Tepp W. H. I wsp.: SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science* 2006; 312:592-596.
45. Dressler D., Bigalke H. Botulinum toxin antibody A type A titrates after cessation of botulinum toxin therapy. *Mov. Disord.* 2002; 17:170-173.
46. Dressler D., Adib Saberi F. New formulation of Botox : complete antibody-induced treatment failure in cervical dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007; 78: 108-109.
47. Dromerick A. W. Clinical Features of Spasticity and Principles of Treatment. Red. Gelber D.W. Jeffery D.R. *Clinical Evaluation and Management of Spasticity.* New Jersey : Humana Press;13-27, 2002.
48. Eams N., Baker R., Hill N., Graham K., Taylor T., Cosgrove A.P.: The effect of botulinum toxin A on gastrocnemius length and duration of Response. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 1999; 41: 226-232.

49. Edgerton V. R. i Roy R. R. Spasticity: a switch from inhibition to excitation. *Nature Medicine*. 2010, 3: 270-271.
50. Eibach S., Krug H., Lobsien E. i wsp. Preoperative treatment with Botulinum Toxin A before total hip arthroplasty in a patient with tetraspasticity: Case report and review of literature. *NeuroRehabilitation*. 2011;28(2):81-3.
51. Eleopra R., Tugnoli V, De Grandis D. : The variability in the clinical effect induced by botulinum toxin type A : the role of muscle activity in humans. *Mov. Disord*. 1997;12:89-94.
52. Fagerlund M. J., Eriksson L. I. Current concepts in neuromuscular transmission. *British J Anaesthesia*. 2009, 103(1): 108-114.
53. Fattal-Valevski A., Sagi L., Domenievitz D. Botulinum toxin a injections to the upper limbs in children with cerebral palsy: duration of effect. *J Child Neurol*. 2011 Feb;26(2): 166-170.
54. Flett P.J., Stern L.M., Waddy H. i wsp. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J. Paediatr. Child. Health* 1999; 35: 71-77.
55. Forssberg H., Tedroff B.K.: Botulinum toxin treatment in cerebral palsy: intervention with poor evaluation. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 1997, 39, 635-640.
56. Fowler E.G., Ho T.W., Nwigwe A.I., Dorej F.J.:The effect of quadriceps femoris muscle strengthening exercises on spasticity in children with cerebral palsy. *Physical Therapy*, 2001; 81 (6): 1215-1223.
57. Frasson E., Priori A., Ruzzante B. I wsp. Nerve stimulation boosts botulinum toxin action in spasticity. *Mov. Disord*. 2005; 20: 624-629.
58. Friedman A.: Toksyna botulinowa- nie tylko tam, gdzie mięśnie nadmiernie się kurczą. *Aktualności Neurologiczne*, 2001; vol.1, nr.3: 213-219.
59. Gage J.R., *The treatment of gate problems in cerebral palsy*. MacKeith Press. London 2004.
60. Goldstein E.M. Safety of high-dose botulinum toxin type A therapy for the treatment of pediatric spasticity. *J. Child Neurol*. 2006; 21: 189- 192.
61. Gorter J.W. Rosenbaum P. L., Hanna S.E. i wsp. Limb distribution, motor impairment and functional classification of cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol*. 2004; 46: 461- 467.

62. Gracies J.M. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle & Nerve*. 2005, 31: 535-551.
63. Gracies J.M. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle paresis. *Muscle & Nerve*. 2005, 31: 552-571.
64. Gracies J.-M. i wsp. Five-step clinical assessment in spastic paresis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010, 46: 411-421.
65. Gracies J.-M., i inni i inni. Reliability of the Tardieu Scale for Assessing Spasticity in Children with Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010, 91:421-8.
66. Graham H.K., Aoki K. R., Autti-Ramo at all. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture* 2000; 11: 67-79.
67. Graham H.K. Botulinum toxin type A management of spasticity in the context of orthopaedic surgery for children with spastic cerebral palsy. *Eur. J. Neurol*. 2001; 8 (supl.5): 30-39.
68. Greene P., Fahn S., Diamond B.: Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Movement Disorders*, 1994, 9, 213-317.
69. Guyer B.M.: Botulinum toxin type A: new therapeutic directions. *European Journal of Neurology* 1999, Vol 6 (supl4), 121-123.
70. Hagglund G., Wagner P. Development of spasticity with age in a total population of children with cerebral palsy. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008, 9: 1-9.
71. Harat M., Rudaś M.: Metody chirurgicznego leczenia spastyczności. *Neurol. Neurochir. Pol*. 2002, 36 (LII), 3, 539-552.
72. Haugh A.B., Pandyan A.D. i Johnson G.R. A systemic review of the Tardieu Scale for the measurement of spasticity. *Disabil. Rehabil*. 2006, 28(15): 899-907.
73. Hayek S., Gershon A., Wientroub S. i wsp. The effect of injections of botulinum toxin type A combined with casting on the equinus gait of children with cerebral palsy. *J. Bone and Joint Surg*. 2010 - British Vol.; Vol 92-B, Issue 8: 1152-1159.
74. Heinen F., Molenaers G., Fairhurst C. i wsp. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur. J. Paed. Neurol* 2006; 10: 215-225.
75. Hesse S., Reiter F., Konrad M. i wsp. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a

- randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Clin. Rehabil.* 1998; 12:381-388.
76. Hesse S., Luecke D., Malezic M., Bertelt C., Friedrich H.: Botulinum toxin treatment for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 1994, 57, 1321-1324.
  77. Hirtz D., i wsp. How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology.* 2007, 68: 326-337.
  78. Himpens E. i wsp. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analysis review. *Dev Med Child Neurol.* 2008, 50: 334-340.
  79. Houwen L.E., Scholtes V.A., Becher J.G i wsp. Botulinum toxin A injections do not improve surface EMG patterns during gait in children with cerebral palsy—A randomized controlled study. *Gait & Posture* 2011; 33: 147–151.
  80. Hurvitz E.A., Conti G.E., Brown S.H.: Changes in movement characteristics of the spastic upper extremity after botulinum toxin injection. *Arch Phys Med Rehabil* 2003,84,444-454.
  81. Hutchison R. i Graham H.K. Management of spasticity in children. Red: Barnes M.P. i Johnson G.R. Upper motor neurone syndrome and spasticity. New York : Cambridge University Press 2008; 214-239.
  82. Ivanhoe C.B. i Reistetter T.A. Spasticity. The misunderstood part of the upper motor neuron syndrome. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2004, Tom Suppl, 10: 3-9.
  83. Jankovic J., Schwartz K.: Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology*, 1995, 45, 1743-1746.
  84. Jankovic J., Brin M.F.: Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications. *Muscle & Nerve*, 1997, 20 supl6, 129-145.
  85. Jankovic J. Botulinum toxin: clinical implications of antigenicity and immunoresistance. W: Brin M.F., Jankovic J., Hallet M. (red.) Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia 2002; 409-425.
  86. Kalinowski Z., Bonikowski M., Żardecka- Krzeczyńska T.: Toksyna Botulinowa A w leczeniu stanów spastycznych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym. Ocena wstępna. *Neurologia Dziecięca*, 1998, Vol.7, No.14, 35- 48.
  87. Kerr G.H., Selber P. Musculoskeletal aspects of cerebral palsy. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2003; 85: 157-166.

88. Ketelaar M., Vermeer A., Hart H. i wsp.: Effects of a functional therapy program on motor abilities of children with cerebral palsy. *Physical Therapy*, 2001, 81 (9), 1534-1545.
89. Koman L.A. i wsp.: Management of cerebral palsy with botulinum- A toxin: preliminary investigation. *J. Ped. Orthop.* 1993, 13, 489- 495.
90. Koman L.A., Smith B. P., Tingey C.T., Mooney J.F., Slone S., Naughton M.J.: The effect of botulinum toxin A injections on the natural history of equinus foot deformity in paediatric cerebral palsy patients. *European Journal of Neurology* 1999.6 (suppl. 4). S 19-522.
91. Koman L.A., Mooney J.F., Smith B.P., Walker F., Leon J.M.: Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr Orthop* 2000, 20, 108-115.
92. Krechowiecki A., Czerwiński F. *Zarys anatomii człowieka*. PZWL Warszawa, 1997, 199-215.
93. Krigger K.W. Cerebral Palsy: an overview. *Am. Fam. Physician* 2006; 73: 91-100.
94. Krukowska J., Czernicki J., Trochimiak L.: Metody fizykalne zwalczania spastyczności. *Baln. Pol.*, 1997, 39, 1-2, s. 58-66.
95. Kulesa M, Matuszewska M, Miarka P. Efekt odległy działania toksyny botulinowej typu A (BTX-A) u dzieci ze spastycznością kończyn dolnych. *Przegląd lekarski* 2003; tom 60, Supl. 2: str.11-12.
96. Kwolek A., Zuber A.: Charakterystyka chodu po udarze mózgu. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2002, 36 (LII), 2, 338-347.
97. Laguey A.: Botulinum toxin for spasticity: an overview. *Europ. J. Neur.* 1995, 2, suppl.3, 41.
98. Lance J. W. Pathophysiology of spasticity and clinical experience with baclofen. Red. Lance J.W. Feldman R.G., Young R.R., Koella W.P. Spasticity: disordered motor control. Chicago : Year Book Medical Publisher; 185-200, 1980.
99. Lawrence G.W., Foran P., Mohammed N., i wsp. Importance of two adjacent C-terminal sequences of SNAP-25 in exocytosis from intact and permeabilized chromaffin cells revealed by inhibition with botulinum neurotoxins A and E. *Biochemistry* 1997;36: 3061- 3067.

100. Lejman T., Miklaszewski K., Michno P., Sułko J.: Przeskórne wydłużenie ścięgna Achillesa w leczeniu spastycznej stopy końskiej. *Postępy Rehabilitacji* 1996, 10 supl. 2, 151-153.
101. Levitt S. Spastyczna postać mózgowego porażenia dziecięcego. *Rehabilitacja w porażeniu mózgowym i zaburzeniach ruchu. PZWL Warszawa 2007*; 30-35.
102. Link A. i wsp.: Use of spasmography to assess the effects of botulinum toxin type A in patients with lower-limb spasticity. *European Journal of Neurology* 1999, Vol 6 (supl. 4), 69-73.
103. Lundstrom E., Terent A. i Borg J. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. *Eur J Neurol.* 2008, 15: 533-539.
104. Maanum G., Jahnsen R., Stanghelle J.K. i wsp. Effects of botulinum toxin A in ambulant adults with spastic cerebral palsy: a randomized double-blind placebo controlled-trial. *J. Rehabil. Med.* 2011 Mar;43(4):338-47.
105. Mackey A. H., Sharon G. L. Walt S. E., Stott N.S. Reliability and validity of the Observational Gait Scale in children with spastic diplegia *Developmental Medicine and Child Neurology* 2003, vol. 45, suppl.1, 4-10.
106. Mackey A. H., Walt S. E., Lobb G.A. i wsp. Reliability of upper and lower limb three-dimensional kinematics in children with hemiplegia. *Gait Posture* 2005; 22: 1-9.
107. Malhotra S. i wsp. An investigation into the agreement between clinical, biomechanical and neurophysiological measures of spasticity. *Clin Rehabi.* 2008, 22: 1105-1115.
108. Malinowska- Matuszewska M, Kulesa M, Czupryna A: Skuteczność stosowania toksyny botulinowej typu A u dzieci z dynamicznymi przykurczami kończyn dolnych w przebiegu mózgowego porażenia. *Polish Journal of Physiotherapy* 2007; Vol.3, 74-82.
109. Mall V., Heinen F., Siebel A. i wsp. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2006; 48: 10-13.
110. Mall V., Heinen F., Siebel A. i wsp. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with cerebral palsy : a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2006; 48: 10-13.

111. Manikowska F., Józwiak M. i Idzior M. Wpływ nasilenia spastyczności na możliwości funkcjonalnej dziecka z mózgowym porażeniem dziecięcym. *Neurologia Dziecięca*. 2009, 18(36): 31-35.
112. Marchetti A., Magar R., Findley L. i wsp. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and Botox in the management of cervical dystonia and blepharospasm: the real dose study. *Mov. Disord*. 2005; 20: 937- 944.
113. Matyja M., Domagalska M.: Podstawy usprawniania neurorozwojowego według Betty i Karela Bobathów. Śląska Akademia Medyczna, Katowice 1997.
114. Mayer N.H.: Clinicophysilogic concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. *Muscle Nerve* 1997, (suppl. 6), 1-13.
115. McDonnell M., Warden-Flood A.: Effect of partial foot anaesthesia on normal gait. *Australian Journal of Physiotherapy*, 2000, 46 (2), 115-120.
116. Michałowicz R. Definicja, obraz kliniczny, podział. *Mózgowe porażenie dziecięce*. Warszawa : Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 17-26, 2001.
117. Meholjic A., Madjar D. Application of Botulinum Toxin in Treatment of Spasticity and Functional Improvements for Children Suffering from Cerebral Palsy. *Med. Arch.* 2010; 64 (6): 359-361.
118. Molenaers G., Eyssen M., Desloovere K,: A multilevel approach to botulinum toxin type A treatment of the iliopsoas in spasticity in cerebral palsy. *Eur J Neurol* 1999, 6, 59-62.
119. Molenaers G., Desloovere K. Fabry G. i wsp. The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2006; 88: 161-170.
120. Moore D. P.: Helping your patients with spasticity reach maximal function. *Med. Po Dypl.*,2000, Vol. 9,No. 2, s. 91- 100.
121. Moura R., Fukujima M. M. i Aguiar A. P. Predictive factors for spasticity among ischemic stroke patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009, 67: 1029-1036.
122. Mukherjee A. i Chakravarty A. Spasticity mechanisms – for the clinician. *Frontiers in Neurology*. 2010, 1: 1-10.
123. Myhr U.:Effects of the hip abduction orthosis on muscle activity in children with Cerebral Palsy. *Physiotherapy Theory & Practice*, 2002, 6 Vol. 18 Issue 2, 55-59.



124. Naver H. i wsp.: Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type A. Brief overview of methodology and 2 years' experience. *Eur. J. Neurol.* 1999, Vol 6 (supl4), 117-120.
125. Naumann M., Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 981- 990.
126. Naumann M., Albanese A., Heinen F. i wsp. Safety and efficacy of botulinum toxin type A following long-term use. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13 (supl. 4): 35-40.
127. Nielsen J.B., Crone C. i Hultborn H. The spinal pathophysiology of spasticity – from a basic point of view. *Acta Physiol.* 2007, 189: 171-180.
128. Ohata K., i wsp. Relation between muscle thickness, spasticity, and activity limitations in children and adolescents with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurology.* 2008, 50: 152-156.
129. Olchowik B., i wsp. Aspekty kliniczne zwalczania spastyczności. *Neurologia Dziecięca.* 2009, 18(34): 47-57.
130. Opara J. Klinimetria w spastyczności. *Postępy Psych Neurol.* 2004, 18 (suppl 2): 13-16.
131. Ostensje S., Carlberg E.B. i Vollestad N.K. Motor impairments in young children with cerebral palsy: relationship to gross motor function and everyday activities. *Dev Med Child Neurology.* 2004, 46: 580-589.
132. Pandyan A. D., i wsp. Spasticity: clinical perception, neurological realities and meaningful measurement. *Disab Rehabil.* 2005, 27:2-6.
133. Paneth N., Hong T., Korzeniewski S. The descriptive epidemiology of cerebral palsy. *Clin. Perinatol.* 2006; 33: 251- 267.
134. Petropulu K. B., i wsp. The phenomenon of spasticity: a pathophysiological and clinical introduction to neuromodulation therapies. *Acta Neurochir.* 97, 2007, Tom 1, 137-144.
135. Petty N.J. Badanie i ocean narządu ruchu. Wrocław; Elsevier Urban & Partner 2006; 41-129.
136. O'Flaherty S.J., Janakan V., Morrow A.M. i wsp. Adverse events and health status following botulinum toxin type A injections in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2011 Feb; 53(2):125-130.
137. Porta M.: Botulinum toxin type A injections for myofascial pain syndrome and tension-type headache. *European Journal of Neurology* 1999, Vol 6 (supl4), 103-109.

138. Priori A., Cogiamanian F., Mrakic- Sposta S. Pathophysiology of spasticity. *Neurol. Sci.* 2006; 27: 307-309.
139. Przysada G., Drużbicki M. Metody oceny stanu chorych. *Rehabilitacja w udarze mózgu*. Red. A. Kwolek. WUR; Rzeszów 2009. 103-121.
140. Radło W., Michno P.: Dystalne wydłużenie zginaczy kolana w leczeniu przykurczów zgięciowych stawu kolanowego u dzieci z niedowładem spastycznym. *Pol. Przegląd Chir.*, 1999, 71, 3, s. 299-302.
141. Radziszewski W.: Spastyczność współczesne metody leczenia. *Medycyna Praktyczna*, 1991, 10-11, 47- 49.
142. Raine S. Bobath concept: Development and current theoretical underpinning. red. Bobath B. *Bobath concept. Theory and clinical practice in neurological rehabilitation*. Oxford : Blackwell Publishing Ltd 2009; 1-22.
143. Ranoux D., Gury C., Fondarai J. i wsp. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomized, crossover, study in cervical dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 72: 459-462.
144. Rattey T.E., Leahey L., Hyndman J. i wsp.: Recurrence after Achilles tendon lengthening in cerebral palsy. *J. Pediatr. Orthop.*, 1993, 13, 184-187.
145. Roberts-Szudziński A.: Zastosowanie toksyny botulinowej w celach kosmetycznych. *Dermatologia Estetyczna*, 1999; vol.1, 4:148-152.
146. Rodda J.M., Graham H.K., Garson L. i wsp. Sagittal gait patterns in spastic diplegia. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2004; 86: 251-258.
147. Rodda J.M., Graham H.K., Classification of gait patterns in spastic hemiplegia and spastic diplegia: a basis for a management algorithm. *Eur. J. Neurol.* 2001;8(supl.5); 98-108
148. Rosales R.L., Bigalke H., Dressler D. Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13(supl.1): 2-10.
149. Russman B.S., Tilton A., Gormley M.E.: Cerebral palsy: a rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin in treatment. *Muscle Nerve* 1997, 20, supl 6, 181-194.
150. Rutz E., Hofmann E., Brunner R. Preoperative botulinum toxin test injections before muscle lengthening in cerebral palsy. *J. Orthop. Sci.* 2010; 15:647–653.
151. Ryll U., Bastiaenen, C., De Bie, R. i wsp. Effects of leg muscle botulinum toxin A injections on walking in children with spasticity-related cerebral palsy:

- a systematic review. *Dev. Med. Child Neurol.*, March 2011; Vol. 53, Issue 3, 210–216.
152. Salinas S., i wsp. Spastin and microtubules: Functions in health and disease. *J Neurosci Research*. 2007, 85: 2778-2782.
153. Sampaio C., Costa J., Ferreira J.J. Clinical comparability of marketed formulations of botulinum toxin. *Mov. Disord*. 2004; 19 (supl. 8): S129-S136.
154. Satila H., Huhtala H. Botulinum toxin type A injections for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: A secondary analysis of factors predictive of favorable response. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89: 865–872.
155. Scheffer A.R., Erasmus C., Van Hulst K. i wsp. Efficacy and duration of botulinum toxin treatment for drooling in 131 children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Sep;136(9):873-7.
156. Schinwelski M., Sławek J. Prevalence of spasticity following stroke and its impact on quality of life with emphasis on disability in activities of daily living. Systematic review. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2010, 4: 404–411.
157. Scholtes V.A., Dallmeijer A.J., Knol D.L. i wsp. The combined effect of lower-limb multilevel botulinum toxin type A and comprehensive rehabilitation on mobility in children with cerebral palsy: a randomized clinical trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2006;87: 1551- 1558.
158. Scholtes V.A., Dallmeijer A.J., Knol D.L. i wsp. Clinical assessment of spasticity in children with cerebral palsy: a critical review of available instruments. *Dev Med Child Neurology*. 2006, 48: 64-73.
159. Scholtes V.A., Dallmeijer A.J., Knol D.L. i wsp. Effect of multilevel botulinum toxin type A and comprehensive rehabilitation on gait in cerebral palsy. *Pediatr. Neurol*. 2007; 36: 30-39.
160. Sesardic D., Jones R.G.A., Leung T. i wsp. Detection of antibodies against botulinum toxin. *Mov. Disord*. 2004; 19 (supl. 8): S85- S91
161. Sheean G. Neurophysiology of spasticity. (aut. książki) Barnes G. R., Johnson M. P.I. Upper motor neurone syndrome and spasticity. Clinical management and neurophysiology. Cambridge : Cambridge University Press, 2008.
162. Sheean G. Pathophysiology of spasticity. W: Spasticity rehabilitation. CCEL London 1998, 17-38.

163. Sheean G. The pathophysiology of spasticity. *European Journal of Neurology*. 2002, 9: 3-9.
164. Simpson D.M.: Botulinum toxin in the treatment of spasticity: clinical trials and end-plate localization. *European Journal of Neurology* 1997, supl 2, 31 –32.
165. Simpson D.M.: Clinical trials of botulinum toxin in the treatment of spasticity. *Muscle Nerve*, 1997, 20, supl. 6, 169-175.
166. Sloop R.R., Cole B.A., Escutin R.O.: Human response to botulinum toxin injection: type B compared with type A. *Neurology*, 1997, 49, 189-194.
167. Sławek J. Spastyczność od patofizjologii do leczenia. *ViaMedica*, Gdańsk 2007;
168. Sławek J.: Spastyczność- leczenie toksyną botulinową. *Neur. Neurochir. Pol.*, 1998, supl. 1,s. 71- 83.
169. Sławek J., Maciąg- Tymecka I.: Toksyna botulinowa w leczeniu spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym. *Klinika Pediatria*,1999, Vol.6, No.4, s. 477- 482.
170. Sławek J.: Toksyna botulinowa typu A w leczeniu spastyczności – podstawy terapii, skuteczność i tolerancja w różnych wskazaniach. *Aktualności Neurologiczne*, 2001, vol.1, nr.3, 194-205.
171. Sławek J., Cielecka A., Dużyński W.: Czynniki prognostyczne długotrwałej poprawy w dystonii szyjnej, leczonej toksyną botulinową typu A. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2002, 36 (LII), 1, 47-56.
172. Sławek J., Madaliński M.H., Maciąg- Tymecka I. i wsp.: Analiza częstości występowania objawów ubocznych po podaniu toksyny botulinowej typu A w neurologii, rehabilitacji i gastroenterologii. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2005; 18: 298-302.
173. Sławek J. Spastyczność - definicje, wzorce ruchowe, patofizjologia. *Spastyczność – od patofizjologii do leczenia*. Gdańsk 2007: *Via Medica*; 6-20.
174. Smuts J.A. i wsp.: Prophylactic treatment of chronic tension-type headache using botulinum toxin type A. *European Journal of Neurology* 1999, Vol 6 (supl4), 99-102.
175. Stevenson V. L. Spasticity management. *Clinical Rehabilitation*. 2010, 24: 293-304.
176. Stempien L., Tsai T. Intrathecal baclofen pump use for spasticity: a clinical survey. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000, Tom 79, 536-541.

177. Sutherland D.H., Kaufman K.R, Wyatt MP, Chambers HG.: Injection of botulinum A toxin into the gastrocnemius muscle of patients with cerebral palsy: a 3-dimensional motion analysis study. *Gait Posture* 1996, 4, 269-79.
178. Sutherland D.H., Kaufman K.R. i wsp.: Double-blind study of botulinum toxin type A injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait Posture*, 1999, 10, 1-9.
179. Tardieu G., Tardieu C., Colbeau- Justin P. i wsp. Effects of muscle length on an increased stretch reflex in children with cerebral palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1982; 45: 348-352.
180. Tardieu C., Lespargot A., Tabary J.C. i wsp. For how long must the soleus muscle be stretched each day to prevent contracture? *Dev. Med. Child. Neurol.* 1988; 30: 3-10.
181. Taricco M., i inni i inni. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury (review). *Cochrane Database of systemic reviews*. 2010, 2:1-24.
182. Thompson A.J.: Evaluating the role of botulinum toxin type A in adults with focal spasticity. *European Journal of Neurology* 1999, Vol 6 (supl4), 75.
183. Tiltona A., Vargus-Adams J., Delgado M. R. Pharmacological treatment of spasticity in children. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2010, 17: 261-267.
184. Ubhi T. i wsp.: Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulin toxin on walking in cerebral palsy. *Archives of Disease in Childhood*, 2000; 83, 481- 487.
185. Utley A.: Interlimb coupling in children with hemiplegic cerebral palsy during reaching and grasping at speed. *Dev Med Child Neurol* 1998, 40, 396-404.
186. Van den Noort J. C., i wsp. Evaluation of the catch in spasticity assessment in children with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010, 91: 615-623.
187. Van Campenhout A., Molenaers, G. Localization of the motor endplate zone in human skeletal muscles of the lower limb: anatomical guidelines for injection with botulinum toxin. *Dev. Med. Child Neurology* 53. Feb 2011; (2): 108-119.
188. Virji-Babul N, Cooke JD. Influence of joint interactional effects on the coordination of planar two-joint arm movements. *Exp Brain Res* 1995, 103, 451-459.
189. Ward A.B.: Botulinum toxin type A treatment of hip and thigh spasticity: a technique for injection of psoas major muscle. *European Journal of Neurology* 1999, Vol 6 (supl4), 91-93.

190. Ward A.B.: The use of botulinum toxin type A in spastic diplegia due to cerebral palsy. *European Journal of Neurology* 1999, Vol 6 (supl.4), 95-98.
191. Welmer A. K., Holmqvist L. W., Sommerfeld D. K. Location and severity of spasticity in the first 1-2 weeks and at 3 and 18 months after stroke. *Eur J Neurol.* 2009, 1468-1331.
192. Wichers M. J. i wsp. Clinical presentation associated disorders and aetiological montcats in cerebral palsy; a Dutch population-based study. *Disabil Rehabil.* 2005, 27: 583-589.
193. Willenborg M. J., Shilt J.S., Koman A. I wsp.: Technique for Iliopsoas Ultrasound-Guided Active Electromyography-Directed Botulinum A Toxin Injection in Cerebral Palsy. *J. Ped. Ort.* 2002, 22, 165-168.
194. Wissel J. i wsp.: Gait analysis to assess the effects of botulinum toxin type A treatment in cerebral palsy: an open-label study in 10 children with equinus gait pattern. *European Journal of Neurology* 1999, Vol 6 (supl4), 63-67.
195. World Health Organization. International classification of functioning, disability and health. WHO, Geneva 2001; res. WHA 54. 21.
196. Wu Y.-N., i wsp. Characterization of spasticity in cerebral palsy: dependence of catch angle on velocity. *Dev Med Child Neurology.* 2010, 52: 563-569.
197. Yeargin-Allsopp M., i wsp. Prevalence of cerebral palsy in 8-year-old children in three areas of the United States in 2002: a multisite collaboration. *Pediatrics.* 2008, 121: 547-554.
198. Yngve D.A., Chambers C.: Vulpius and Z- lengthening. *J. Pediatr. Orthop.,* 1996, 16, 759-764.
199. Young R.R.: Spasticity: a review. *Neurology* 1994, 44, (suppl. 9), 12-20.
200. Zembaty A. *Kinezyterapia.* Kasper 2002; 70-73.
201. Zgorzalewicz B., Mieszczanek T., Zgorzalewicz M. *Epidemiologia opisowa mózgowego porażenia dziecięcego.* *Ortop. Traum. Rehab.* 2001; 3: 467-471.
202. Ziv I., Blackburn T., Rang M., Koreska J.: Muscle growth in normal and spastic mice. *Developmental Medicine and Child Neurology,* 1984, 26, 94-99.
203. Zuber M., Sebald M. i wsp. Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance. *Neurology,* 1993; 43: 1715-1718.

## **Indeks skrótów**

- AACPDM - (*American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine*) – Amerykańska Akademia Mózgowego Porażenia Dziecięcego i Medycyny Rozwojowej
- AFO – (*Ankle-Foot-Orthosis*). orteza stawu skokowego
- ADL- (*activity of daily living*) – aktywności życia codziennego
- BTX-A – toksyna botulinowa typu A.
- CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*) – Kwestionariusz Oceny Zdrowia dla Dzieci
- CP- (*Cerebral palsy*). Mózgowe porażenie dziecięce
- DRS (*Disability Rating Scale*) - skala niepełnosprawności
- EMG - elektromiografia
- FDA (*Food and Drug Administration*) – Towarzystwo ds. Leków i Żywności
- FIM (*Functional Independence Measure*) – ocena niezależności funkcjonalnej
- GCI – (*Global Clinical Impression*), ocena rodziców.
- GMFCS (*Gross Motor Function Classification System*)- System Klasyfikacji Dużej Motoryki
- GNR - górny neuron ruchowy
- ICF (*International Classification of Functioning, Disability and Health*) - Międzynarodowa Klasyfikacja Funkcjonowania
- ITB (*intrathecal baclofen therapy*) leczenie za pomocą dordzeniowej infuzji baklofenu
- KAFO – (*Knee- Ankle-Foot-Orthosis*). Orteza stawu kolanowego
- MAS (*Modiefied Ashworth Scale*) - Zmodyfikowana Skala Ashworth'a
- MPD - mózgowe porażenie dziecięce
- NDT (*Neurodevelopmental Treatment*) - usprawnianie neurorozwojowe
- oun – ośrodkowy układ nerwowy
- PNF ( *Proprioceptive Neuromuscular Facilitation*) proprioceptywne nerwowo-mięśniowe ułatwianie
- ROM (*Range of Motion*) – zakres ruchu w stawie
- SNAP-25 (ang. SynNaptosomal-Associated Protein of 25 kDa).
- SV2C (synaptic vesicle glycoprotein 2C)
- USD – Uniwersytecki Szpital Dziecięcy.
- WHO- World Health Organization- Światowa Organizacja Zdrowia
- ZSSF – Zmodyfikowana Skala Samodzielności Funkcjonalnej.
- ZSP – Zmodyfikowana Skala Porządkowa.

**Aneks.**

Załącznik 1: Ankieta

**WYWIAD**

DATA:.....

Nr księgi głównej:

Nazwisko i imię:	Data urodzenia:	
1 WYWIAD RODZINNY		
1.1 Występowanie mutacji genowych	4.7 Krwawienie w pierwszym trymestrze	
1.2 Choroby OUN w rodzinie	4.8 Ciąża podtrzymywana	
1.3 Dziedziczne zesp. chorobowe w rodzinie	4.9 Napromienianie	
1.4 Warunki socjo-ekonomiczne	4.10 Znieczulenie	
1.5 Choroby psychiczne w rodzinie	4.11 Leki	
1.6 pokrewieństwo rodziców	4.12 Cukrzyca	
1.7 Wiek ojca	4.13 Konflikt serologiczny	
1.8 Stan zdrowia ojca	5 PORÓD	
1.9 Używki ojca	5.1 Wcześnieactwo (Hbd)	
1.10 Inne	5.2 Ciąża przenoszona	
2 STAN ZDROWIA MATKI	5.3 Poród powikłany, nagły, przedłużony	
2.1 Cukrzyca	5.4 Wody płodowe zielone	
2.2 Nadciśnienie	5.5 Wahania tętna	
2.3 Choroby układu krążenia	5.6 Patologia łożyska i naczyń pępowinowych	
2.4 Choroby nerek i układu moczowego	5.7 Inne	
2.5 Choroby gruczołu tarczowego	6 STAN NOWORODKA PO URODZENIU	
2.6 Choroby układu krwiotwórczego	6.1 Niska skala Apgar (> 5 pkt) w 1`	
2.7 Choroby układowe	6.2 Niska skala Apgar (> 5 pkt) po 5`	
2.8 Padaczka	6.3 Cechy wcześniactwa	
2.9 Używki (A,P,N)	6.4 Cechy dystrofii	
2.10 Leki	6.5 Niewsp. między masą, a czasem ciąży	
2.11 Napromieniowanie	6.6 Ciężar urodzeniowy ( )	
2.12 Inne	6.7 Obwód główki ( )	
3 WYWIAD POŁOŻNICZY MATKI	7 OKRES NOWORODKOWY	
3.1.1 Wcześniejsze poronienia	7.1 Żółtaczka	



3.1.2 Urodzenie martwych płodów	7.2 RDS	
3.1.3 Zgony noworodków	7.3 Zachłyśnięcie smółką	
3.1.4 Porody wcześniacze	7.4 Drgawki	
3.2 EPH (gestoza)	7.5 Zmiany napięcia mięśniowego	
3.3 Przedłużona niepłodność	7.6 Infekcje	
3.4 Przebyte liczne ciążę	7.7 Respirator	
3.5 Rzucawka	7.8 Inne	
4 PRZEBIEG OBECNEJ CIĄŻY	8 BADANIA DODATKOWE	
4.1 Wiek matki (16-35)	8.1 USG mózgu	
4.2 Ciąża mnoga	8.2 CT mózgu	
4.3 Wielowodzie		
4.4 Małowodzie		
4.5 TORCH		
4.6 Inne infekcje		

Punktacja: 1 - nieprawidłowe 2 - prawidłowe 3 - brak informacji

#### OCENA FUNKCJONALNA I NEUROFIZJOLOGICZNA

Nr księgi głównej:

Nazwisko i imię:	Data badania	Data badania	Data badania
1 Przetrwale odruchy pierwotne postawy			
2 Reakcje prostujące postawy			
3 Reakcje równoważne			
4 Odruch spadochronowy, reakcje podparcia z kkg			
5 Napięcie mięśniowe (skala Ashworth)			
6 Duża motoryka			
7 Mała motoryka			
8 Rozwój umysłowy			

## OCENA REHABILITACYJNO - ORTOPEDYCZNA

	Prawa kończyna dolna			Lewa kończyna dolna		
Data badania						
Długość kończyn						
Obwody      udo podudzie						
Staw biodrowy przykurcz odwodzenie przywodzenie rotacja wew. rotacja zew.						
RTG stawów biodrowych test Raynersa						
Kąt podkolanowy przykurcz dynamiczny przykurcz strukturalny						
Staw skokowy zgięcie grzbietowe bierne przy zgiętym kolanie przy wyprostowanym kolanie						

Ocena chodu:

### SCHEMAT MIĘŚNI OSTRZYKIWANYCH

pkd

lkd

DATA podania						
Mięsień przywodziciel wielki						
Mięśnie kulszowo goleniowe (grupa przyśrodkowa)						
Mięsień brzuchaty łydki						

## Spis tabel, wykresów

Spis tabel:

Tabela1. Zespół uszkodzenia górnego neuronu ruchowego- cechy.....	10
Tabela 2. Zastosowanie terapeutyczne BTX-A w obwodowym układzie nerwowym.....	37
Tabela 3. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej w czasie włączenia do badania.....	42
Tabela 4 . Porównanie grupy badanej i kontrolnej w skali Ashworth, ZSSF i ZSP w czasie włączenia do badania.....	43
Tabela 5 . Zabiegi rehabilitacyjne i stan psychiczny w grupie badanej i kontrolnej w czasie włączenia do badania.....	44
Tabela 6 . Ocena stopnia ruchomości w stawach w grupie badanej i kontrolnej w czasie włączenia do badania.....	45
Tabela 7 . Statyczne pomiary kończyn w grupie badanej i kontrolnej w czasie włączenia do badania .....	46
Tabela 8. Test końca palca w grupie badanej i kontrolnej w czasie włączenia do badania.....	48
Tabela 9 . Porównanie grupy badanej i kontrolnej w skali Ashworth, ZSSF i ZSP po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	55
Tabela 10 . Zabiegi rehabilitacyjne w grupie badanej i kontrolnej po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	57
Tabela 11 . Ocena stopnia ruchomości w stawach w grupie badanej i kontrolnej po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	58
Tabela 12. Statyczne pomiary kończyn w grupie badanej i kontrolnej po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	59
Tabela 13 . Test końca palca w grupie badanej i kontrolnej po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	61
Tabela 14 . Porównanie grupy badanej i kontrolnej w skali Ashworth, ZSSF i ZSP po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	61
Tabela 15 . Zabiegi rehabilitacyjne w grupie badanej i kontrolnej po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	62
Tabela 16 . Ocena stopnia ruchomości w stawach w grupie badanej i kontrolnej po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	63

Tabela 17. Statyczne pomiary kończyn w grupie badanej i kontrolnej po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	65
Tabela 18 . Test końca palca w grupie badanej i kontrolnej po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	66
Tabela 19 . Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej przed podaniem drugiej dawki.....	67
Tabela 20 . Porównanie grupy badanej i kontrolnej w skali Ashworth, ZSSF i ZSP przed podaniem drugiej dawki.....	68
Tabela 21 . Zabiegi rehabilitacyjne w grupie badanej i kontrolnej przed podaniem drugiej dawki.....	69
Tabela 22 . Ocena stopnia ruchomości w stawach w grupie badanej i kontrolnej przed podaniem drugiej dawki.....	70
Tabela 23 . Test końca palca w grupie badanej i kontrolnej przed podaniem drugiej dawki.....	71
Tabela 24 . Porównanie grupy badanej i kontrolnej w skali MAS, ZSSF i ZSP po 3 tygodniach od podania drugiej dawki.....	72
Tabela 25 . Zabiegi rehabilitacyjne w grupie badanej i kontrolnej po 3 tygodniach od podania drugiej dawki.....	73
Tabela 26 . Ocena stopnia ruchomości w stawach w grupie badanej i kontrolnej po 3 tygodniach od podania drugiej dawki.....	74
Tabela 27 . Test końca palca w grupie badanej i kontrolnej po 3 tygodniach od podania drugiej dawki.....	75
Tabela 28 . Porównanie grupy badanej i kontrolnej w skali MAS, ZSSF i ZSP po 12 tygodniach od podania drugiej dawki.....	76
Tabela 29 . Zabiegi rehabilitacyjne w grupie badanej i kontrolnej po 12 tygodniach od podania drugiej dawki.....	77
Tabela 30. Ocena stopnia ruchomości w stawach w grupie badanej i kontrolnej po 12 tygodniach od podania drugiej dawki.....	78
Tabela 31 . Test końca palca w grupie badanej i kontrolnej po 12 tygodniach od podania drugiej dawki.....	79
Tabela 32 . Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej przed podaniem trzeciej dawki.....	80
Tabela 33 . Analiza skuteczności leczenia po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	84

Tabela 34 . Uzyskanie poprawy w wynikach pomiarów goniometrycznych w badanych grupach dzieci po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki leku.....	84
Tabela 35 Uzyskanie zmniejszenia różnic w obwodach uda i podudzia pomiędzy kończynami w badanych grupach dzieci.....	85
Tabela 36 Średni stopień poprawy obserwowany w okresie 3 tygodni od podania pierwszej dawki leku w badanych stawach w zależności od wieku leczonych dzieci.....	86
Tabela 37 Średni stopień poprawy obserwowany w okresie 3 tygodni od podania pierwszej dawki leku w badanych stawach w zależności od rozpoznania w grupie leczonych dzieci.....	87
Tabela 38. Szansa uzyskania poprawy w ZSSF w zależności od badanych zmiennych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	90
Tabela 39. Szansa uzyskania poprawy w ZSP w zależności od badanych zmiennych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	91
Tabela 40 . Szansa uzyskania poprawy w ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) – pozycja wyjściowa w zależności od badanych zmiennych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	92
Tabela 41. Szansa uzyskania poprawy w ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) w zależności od badanych zmiennych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	93
Tabela 42. Szansa uzyskania poprawy w teście Silverskiolda - wyprostowany staw kolanowy w zależności od badanych zmiennych (3 tyg. po podaniu pierwszej dawki)	94
Tabela 43. Szansa uzyskania poprawy w teście Silverskiolda - zgięty staw kolanowy w zależności od badanych zmiennych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	94
Tabela 44. Szansa uzyskania zmniejszenia różnic pomiędzy kończynami w obwodzie uda w zależności od badanych zmiennych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki. ....	95
Tabela 45. Szansa uzyskania zmniejszenia różnic pomiędzy kończynami w obwodzie podudzia w zależności od badanych zmiennych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki .....	96
Tabela 46. Analiza skuteczności leczenia w zależności od rodzaju podanego leku po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	97

Tabela 47. Uzyskanie poprawy w wynikach pomiarów goniometrycznych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki leku w zależności od rodzaju zastosowanego preparatu.....	97
Tabela 48. Uzyskanie zmniejszenia różnic w obwodach uda i podudzia pomiędzy kończynami w zależności od zastosowanego preparatu.....	98
Tabela 49. Porównanie skuteczności w zależności od rodzaju zastosowanego leku po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	99
Tabela 50. Analiza skuteczności leczenia w zależności od liczby poziomów nastrzykiwanych mięśni po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	100
Tabela 51. Uzyskanie poprawy w wynikach pomiarów goniometrycznych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki leku w zależności od liczby nastrzykiwanych poziomów mięśni.....	101
Tabela 52. Uzyskanie zmniejszenia różnic w obwodach uda i podudzia pomiędzy kończynami w zależności od liczby nastrzykiwanych poziomów mięśni.....	102
Tabela 53. Średnia poprawa w zależności od liczby poziomów ostrzykiwanych mięśni.....	102
Tabela 54. Porównanie skuteczności w zależności od liczby poziomów nastrzykiwanych mięśni po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	103
Tabela 55. Skuteczność leczenia w zależności od stopnia nasilenia przykurczu oceniana w obrębie stawu kolanowego.....	105
Tabela 56. Skuteczność leczenia w zależności od stopnia nasilenia przykurczu oceniana w obrębie stawu skokowego.....	106
Tabela 57. Analiza skuteczności leczenia po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	108
Tabela 58. Analiza skuteczności w zależności od rodzaju leku po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	109
Tabela 59. Analiza skuteczności w zależności od liczby poziomów nastrzykiwanych mięśni po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	110
Tabela 60. Szansa obserwowania poprawy w ZSSF w zależności od badanych zmiennych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	111
Tabela 61. Szansa obserwowania poprawy w ZSP w zależności od badanych zmiennych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	111
Tabela 62. Szansa obserwowania poprawy w ROM stawu biodrowego (odwiedzenie)	

w zależności od badanych zmiennych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	112
Tabela 63. Szansa obserwowania poprawy w ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) –pozycja wyjściowa ograniczona w zależności od badanych zmiennych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	112
Tabela 64. Szansa obserwowania poprawy w ROM stawu kolanowego (kąć podkolanowy) w zależności od badanych zmiennych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	113
Tabela 65. Szansa obserwowania poprawy w teście Silverskiolda - wyprostowany staw kolanowy w zależności od badanych zmiennych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	113
Tabela 66. Szansa obserwowania poprawy w teście Silverskiolda - zgięty staw kolanowy w zależności od badanych zmiennych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	114
Tabela 67. Szansa obserwowania zmniejszenia różnic pomiędzy kończynami w obwodzie uda w zależności od badanych zmiennych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	114
Tabela 68. Szansa obserwowania zmniejszenia różnic pomiędzy kończynami w obwodzie podudzia w zależności od badanych zmiennych po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	115
Tabela 69. Porównanie skuteczności w zależności od rodzaju zastosowanego leku po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	116
Tabela 70. Porównanie skuteczności w zależności od liczby poziomów nastrzykiwanych mięśni po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki.....	117
Wykres 1 . Zmiana wzorca chodu po podaniu pierwszej dawki leku u dzieci z diparezą.....	88
Wykres 2 . Zmiana wzorca chodu po podaniu pierwszej dawki leku u dzieci z hemiparezą.....	89
Wykres 3 . Średni stopień poprawy po podaniu pierwszej dawki leku w zależności od stopnia przykurczu (wartości średnie wraz z SD).....	107
Wykres 4 . Szansa (iloraz szans) zaobserwowania poprawy po podaniu pierwszej dawki w grupie dzieci z ciężkim przykurczem.....	108

Wykres 5. Ocena stopnia spastyczności w skali Ashworth w czasie podawania kolejnych dawek leku w całej leczonej grupie.....	119
Wykres 6. Ocena stopnia spastyczności w skali Ashworth w czasie podawania kolejnych dawek leku w grupach wiekowych.....	120
Wykres 7. Odsetek dzieci z prawidłowymi wynikami ROM stawu kolanowego w pozycji wyjściowej w czasie podawania kolejnych dawek leku.....	121
Wykres 8. Średnie zmiany ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy.....	122
Wykres 9. Średnie zmiany ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy względem stanu z początku badania w czasie podawania kolejnych dawek leku.....	123
Wykres 10. ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy)-grupa leczona przed podaniem leku.....	124
Wykres 11. ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy)-grupa leczona 3 tygodnie po podaniu leku.....	124
Wykres 12. ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy) -grupa leczona 12 tygodni po podaniu leku.....	124
Wykres 13. Średnie zmiany wyników testu Silvelskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym w czasie podawania kolejnych dawek leku.....	125
Wykres 14. Średnie wyniki testu Silverskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym względem stanu z początku badania w czasie podawania kolejnych dawek leku.....	126
Wykres 15. Średnie zmiany wyników testu Silvelskiolda przy zgiętym stawie kolanowym w czasie podawania kolejnych dawek leku.....	127
Wykres 16. Średnie wyniki testu Silverskiolda przy zgiętym stawie kolanowym względem stanu z początku badania w czasie podawania kolejnych dawek leku.....	127
Wykres 17. Test Silverskiolda, zgięty staw kolanowy -grupa leczona przed podaniem leku.....	128
Wykres 18. Test Silverskiolda, zgięty staw kolanowy -grupa leczona 3 tygodnie po podaniu leku.....	128
Wykres 19. Test Silverskiolda, zgięty staw kolanowy -grupa leczona 12 tygodni po podaniu leku.....	128
Wykres 20. Test Silverskiolda, zgięty staw kolanowy -grupa kontrolna w czasie włączenia do badania.....	129



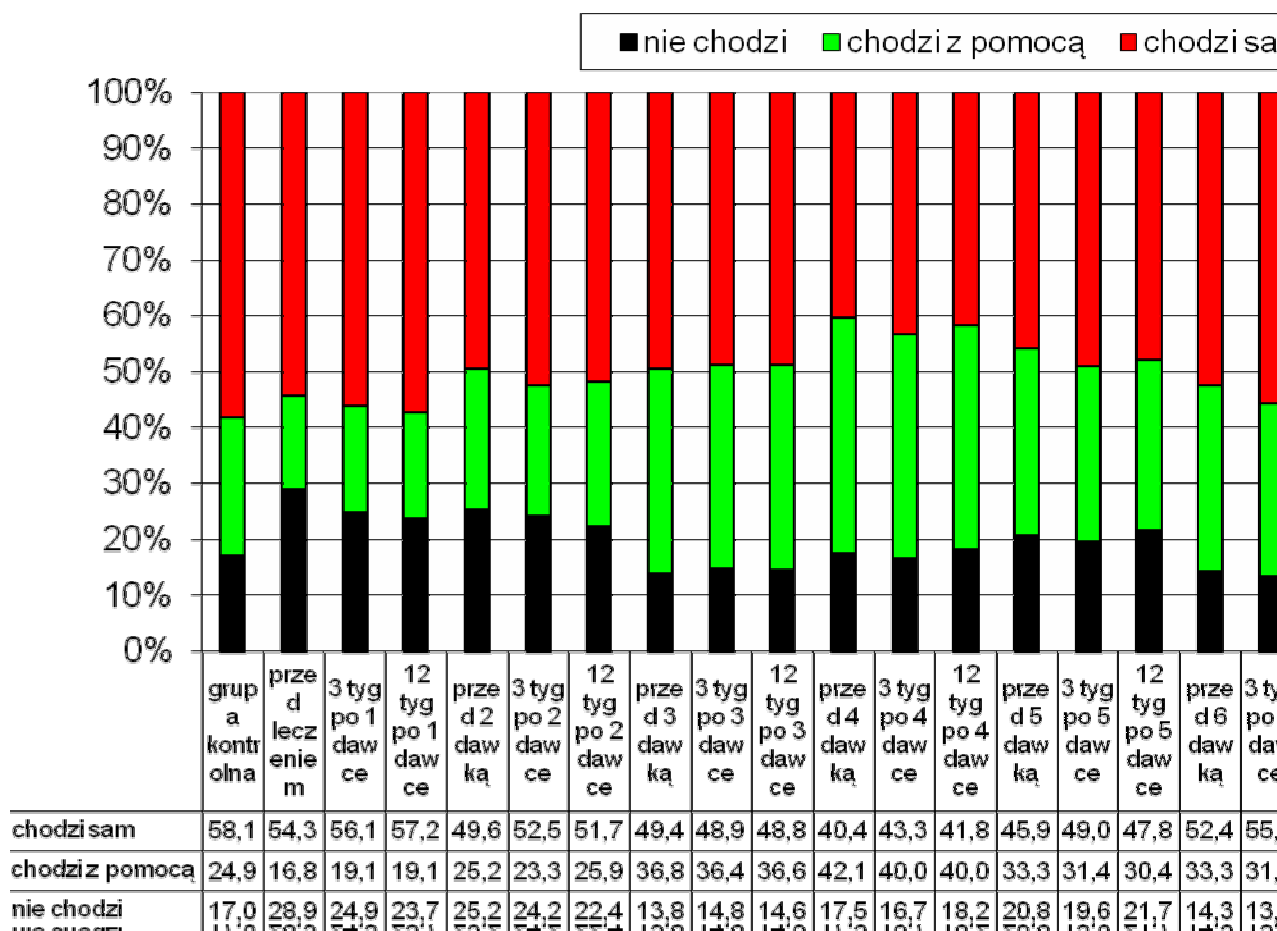
Wykres 21. Test Silverskiolda, zgięty staw kolanowy -grupa kontrolna po 3 tygodniach od włączenia do badania.....	129
Wykres 22. Test Silverskiolda, zgięty staw kolanowy -grupa kontrolna po 12 tygodniach od włączenia do badania.....	129
Wykres 23. Średnie zmiany wyników testu końca palca w czasie podawania kolejnych dawek leku.....	130
Wykres 24. Średnie wyniki testu Silverskiolda przy zgiętym stawie kolanowym względem stanu z początku badania w czasie podawania kolejnych dawek leku.....	131

### **Spis rycin**

Rycina 1. Budowa cząsteczki BTX-A (wg Alderson K.( 3).....	27
Rycina 2. Mechanizm działania BTX-A w zakończeniu presynaptycznym obwodowego układu nerwowego wg Alderson K (3).....	28
Rycina 3. Mechanizm działania BTX-A w zakończeniu presynaptycznym obwodowego układu nerwowego wg. Simson D. M. (164).....	30
<b>Zdjęcia</b>	
Zdjęcie 1: Chód po nierównej powierzchni.....	54
Zdjęcie 2. Pacjent przed terapią BTX-A.....	54
Zdjęcie 3. Pacjent w 3 tygodniu po podaniu BTX-A.....	54

Wykres 25. Wyniki Zmodyfikowanej Skali Samodzielności Funkcjonalnej w czasie podawania kolejnych dawek lek

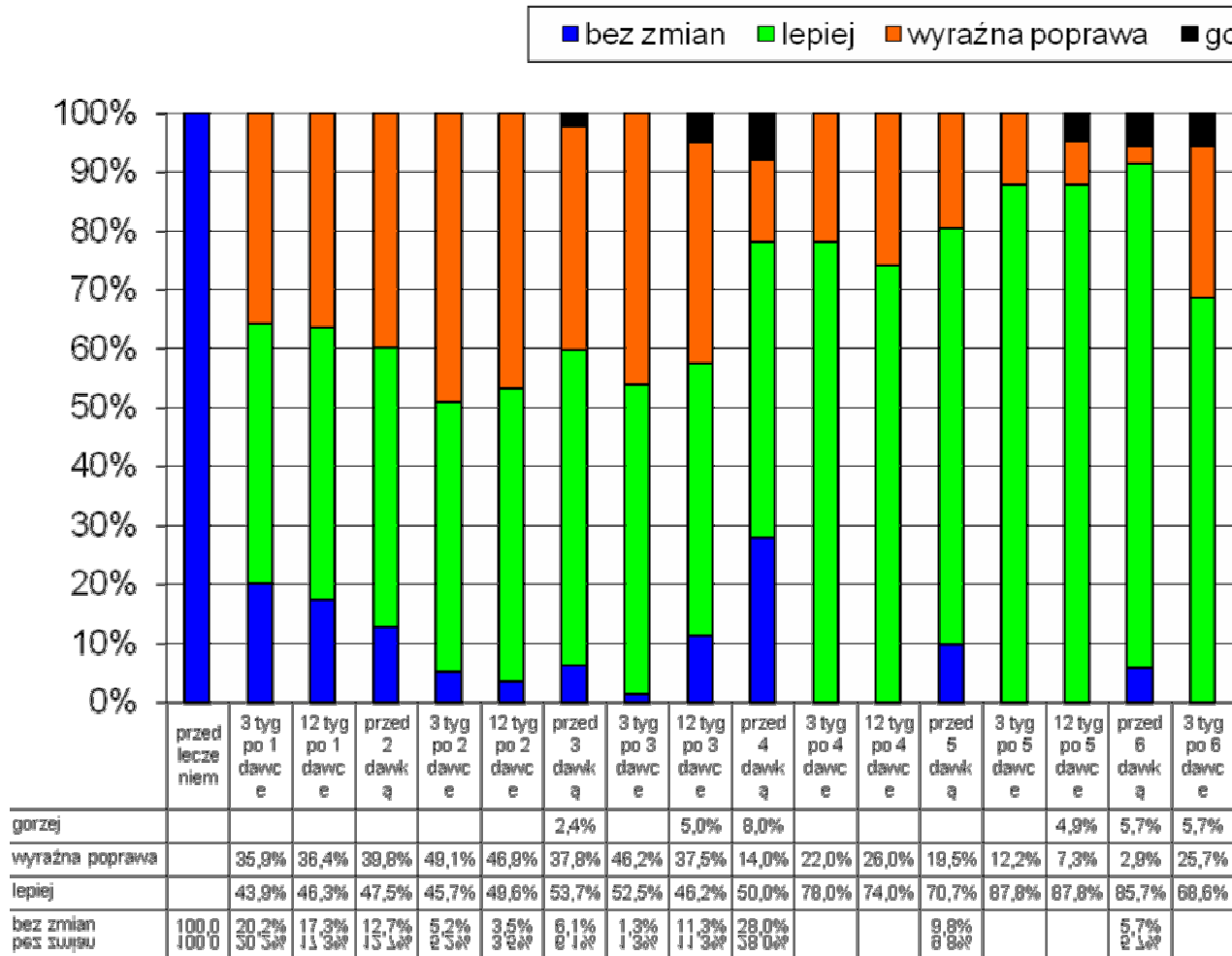
### Wyniki Zmodyfikowanej Skali Samodzielności Funkcjonalnej badanych dzieci



Załącznik 3

Wykres 26. Ocena skuteczności leczenia w skali GCI w czasie podawania kolejnych dawek leku

### Ocena skuteczności leczenia w skali GCI



### Wyniki Zmodyfikowanej Skali Porządkowej u badanych

