

İnmeli Hastalarda Girişimsel Tedavi Yaklaşımları Interventional Treatment Approaches in Patients with Stroke

Nurettin TAŞTEKİN

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Özet

Spastisite, inmeli hastalarda sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Spastisite günlük aktiviteleri gerçekleştirmeyi önemli derecede engeller ve yaşam kalitesini düşürür. İnme sonrası gelişen spastisitenin tedavisi; fizik tedavi, iş- uğraşı tedavisi ile birlikte splintleme, oral antispastik ilaçlar veya lokal kemodenervatör ajanları içeren çoklu bir tedavidir. Bu tedavi programı içinde bulunan lokal ajanlardan botulinum toksini inmeli hastalarda gelişen fokal spastisitede etkin ve güvenilir bir ajan olarak kullanılmaktadır. Fenol ve alkol de fokal spastisitenin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu yazıda, inmede görülen spastisitede lokal tedavi yaklaşımları olarak kullanılan botulinum toksin, fenol ve alkol blokları hakkındaki bilgiler gözden geçirilecektir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2007; 53 Özel Sayı 1: 35-40*

Anahtar Kelimeler: İnme, spastisite, botulinum toksin, fenol enjeksiyonu, alkol enjeksiyonu

Summary

Spasticity is a common complication in patients with stroke. Spasticity can significantly interfere with the ability to perform daily activities and reduce quality of life. The treatment of post stroke spasticity is typically multimodal, involving physical and occupational therapies in combination with splinting, oral antispasticity medications or local chemodeneration agents. Botulinum toxin injection as one of the local agents is a safe and effective procedure in the treatment of focal spasticity with stroke patients. Phenol and alcohol are also used for the treatment of focal spasticity. This article will summarize the knowledge about botulinum toxin, phenol and alcohol blocks which have been used for local treatment of spasticity in stroke. *Turk J Phys Med Rehab 2007; 53 Suppl 1: 35-40*

Key Words: Stroke, spasticity, botulinum toxin, phenol injections, alcohol injections

Giriş

Spastisite, üst motor nöron lezyonlarından kaynaklanan hızla gelişen tonik germe reflekslerinde (kas tonusunda) artma, germe reflekslerindeki hiperekzitabilite sonucu artmış tendon refleksi ile karakterize bir tablodur (1).

İnmede spastisite alt ve üst ekstremitelerde kaslarında sık görülen bir durumdur. İnmeyi takip eden dönemde spastisite yaklaşık olarak %16 hastada görülür (2). Spastisite, inmeli hastalarda sıklıkla günlük yaşam aktivitelerinde zorluğa neden olur. Fonksiyonel iyileşmeyi geciktirir, ağrıya neden olur, sekonder komplikasyonlara yol açar ve bakım sorunlarını artırır. Üst ekstremitelerde giyinme ve bakım aktivitelerinde zorluk sık olarak görülürken, alt ekstremitelerde yürüme ve transfer güçlükleri ile karşılaşılar. Bazı hastalarda

spastisite ağrı ve huzursuzluk olarak hastanın genel sağlık durumunu bozar (3-5).

İnmede spastisite bölgesel ve fokal spastisite olarak karşımıza çıkar. İnmeli hastalarda spastisite üst ve alt ekstremitelerde belirli kas gruplarında daha yoğun olarak karşımıza çıkmaktadır. Spastisitenin yoğun olduğu kas grupları, üst ekstremitelerde; parmak fleksörleri, el bileği fleksörleri, dirsek fleksörleri, omuz adduktörleri olarak, alt ekstremitelerde ise diz ekstansörleri, ayak bileği plantar fleksörleri, ayak invertörleridir (6,7).

Spastisiteyi tespit etmede ve takibini değerlendirmede bir takım ölçütler kullanılmaktadır. Bu ölçütlerin seçiminde, hedeflerin ön planda tutulması tedavi etkinliğini belirlemede önemlidir. Bu ölçütlerden en sık kullanılan Ashworth ve Modifiye Ashworth manuel kas değerlendirme testleridir (8). Elektromiyografik refleks-

ler de spastisiteyi değerlendirmede kullanılır (8-13). Bunların dışında eklem hareket açıklığı ölçümleri, ağrı ölçütleri, yürüme analizi, yürüme hızı, transferler ve fonksiyonel yetenek değerlendirme ölçütleri de kullanılabilir (8).

İnme sonrası spastisitede çeşitli önlemler ve tedavi yöntemleri ile spastisite en düşük düzeye indirilmeye çalışılır. İnmede karşımıza çıkan spastisitede tedavi amaçları Tablo 1'de sıralanmıştır (14). Spastisitenin tedavisinde en önemli yöntemlerin başında uyarıcı etkiden uzak durmak, uygun pozisyonlamayı sağlayıcı splintlerin kullanılmasıdır. Bunun yanı sıra, fizik tedavi ile aktif ve pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri, iş-uğraşı tedavisi, oral medikasyon, lokal kemodenerjasyon yapıcı enjeksiyon tedavileri, ortopedik ve nörocerrahi yöntemleri uygulanmaktadır (15).

Bu bölümde, inmede spastisite tedavisinde enjeksiyon yöntemleri ile tedavi ajanları olan botulinum toksin, fenol ve alkol uygulamalarından bahsedilecektir.

Botulinum Toksini

Botulinum toksini; Clostridium botulinum bakterisinden elde edilen, A-G yedi serotipi olan bir nörotoksindir. Bunlardan A, B ve

Tablo 1. İnmede görülen spastisitede tedavi amaçları.

<ul style="list-style-type: none"> • Artmış hasta rahatı <ul style="list-style-type: none"> • Kas ağrısında azalma • Kas spazmında azalma • Daha iyi vücut pozisyonu <ul style="list-style-type: none"> • Kozmetik • Uyku • Cinsel yaşam • Kolay hasta bakımı • Giyinme • Hijyen • Kateterizasyon • Transfer • Yatak ve tekerlekli sandalye pozisyonu • Düzelmüş hasta fonksiyonu <ul style="list-style-type: none"> • Üst ekstremitte: Uzanma, yakalama, bırakma • Alt ekstremitte: Ayağa kalkma ve yürüme • Fizik tedaviye uyum ve tedavi etkinliğini arttırma
--

Tablo 2. Botulinum toksininin avantaj ve dezavantajları.

Avantajları	Dezavantajları
Fokal, selektif etki	Etkisi 3-4 ay sürer
Santral sinir sistemi yan etkisi yok	Tekrarlayıcı enjeksiyon gerektirir
Aşırı motor aktivitenin patofizyolojik mekanizmasından bağımsız çalışır	Etki periyodunda geri dönüşsüz etki
Dizestezi yok	Enjeksiyon-ağrı
Güçsüzlük kendiliğinden düzelir	Maksimal doz kısıtlamalı
	Pahalı
	Etkisi 24-72 saatte başlar
	Tam klinik etki 2-3 haftada
	Eski hale dönüş-yaklaşık 3 ay (4-12 hafta) 16 haftalık intervaller ile tekrarlama (Aralık daraltılabilir ama 8 haftadan önce tekrar kullanım sorun yaratabilir)

F insan kaynaklıdır. Bu toksin, nikotik ve muskarinik sinirlerden nöromusküler bileşkede asetilkolin salınımını bloke eder ve kas kontraksiyonu inhibe olur. Botulinum toksininin tedavi edici kullanımına 1980'li yıllarda başlanmıştır. Önceleri strabismus tedavisinde kullanılmıştır. Son 15 yıldır botulinum toksin inme sonrası fokal spastisitenin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde, botulinum toksin tip A fokal inme sonrası spastisitede hastanın ağrı ve huzursuzluğunu azaltan, fizik tedavinin faydasını arttıran, bakımı kolaylaştıran, basınç ülserlerini azaltan, uygun hasta seçimi ile yaşam kalitesini arttıran etkin bir yöntem olarak kullanılmaktadır (14,16).

Terapötik botulinum toksin olarak iki serotip mevcuttur. Botulinum toksin A ve B. Toksin A'nın dünyada yaygın olarak kullanılmakta olan Botox® ve Dysport® olarak iki ticari formu bulunmaktadır. Botulinum toksin B nin ise ABD de Myobloc® Avrupa'da Neurobloc® olarak bilinen bir formu mevcuttur. Burada önemle vurgulanması gereken nokta botulinum toksin A'nın her iki formu arasında bulunan doz farklılığıdır. Biyoassay yönteminden kaynaklanan teknolojik kökenli bu fark uygulama esnasında gözden kaçırılmamalıdır. Benzer şekilde Botulinum toksin B'nin fare ünite olarak bu iki üründen farklılığı bulunmaktadır (14).

Botulinum toksininin genel özelliklerini arasında fokal ve selektif etkili olması, kademeli kas güçsüzlüğü yapması, hipertoniye veya hiperaktivitede 6-16 haftalık geçiş dönemi sağlaması, santral sinir sistemi ile ilgili yan etkisinin olmaması ve duysal lif hasarı yapmaması sayılabilir. Botulinum toksininin avantaj ve dezavantajları Tablo 2'de görülmektedir. Botulinum toksininin kullanım amaçları üst ekstremitede fonksiyon kazanımı sağlamak, hijyeni korumak, ağrıyı azaltmak; alt ekstremitede yürüme paternini düzenlemek, ağrı azaltmak ve hijyeni korumaktır (17).

Botulinum toksini öncesi hasta değerlendirmesi

Botulinum toksin uygulaması öncesinde bir takım ön değerlendirme parametrelerinin uygulanması hem tedavi etkinliğini artırır hem de tedavinin başarısını engelleyecek faktörlerden uzaklaşmayı sağlamaktadır. Bu parametreler ile ilgili sıralama aşağıda sıralanmıştır (14,17);

- Temel tedavi hedefinin hekim, hasta ve hastaya bakım yapan kişi tarafından belirlenmesi
- Fonksiyonel analiz
- Biyomekanik analiz

- Spastik kasların tespiti, spastisitenin seviyesi ve hedefler
- Antagonist kasların aktivasyonunun değerlendirilmesi
- Kontraktür varlığının değerlendirilmesi
- Analiz parametrelerinin belirlenmesi
- Ek tedavi programları ve takip
- Tedaviye uyumu arttırmak için hasta motivasyonu

Enjeksiyon tekniği ve uygulama

Doğru kasın seçimi tedavinin etkinliğini arttırmak için çok önemlidir. Kastaki tonus artışı ve yapısal bozukluğa neden olan aşırı aktif kasların belirlenmesi çok önemlidir. Etkin tedavi dozu ve uygulama için o seansta uygulamanın yapılacağı kasların çok iyi belirlenmesi gerekmektedir. Bu hem kazanımlar açısından hem de olası yan etkilerden kaçınmak için çok önemlidir.

Kas belirlenmesi yapıldıktan sonra enjeksiyon yapılacak noktaların tespiti dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Bunun için anatomik rehberler, elektrik stimülasyonu ve gerekirse elektromiyografik (EMG) değerlendirmeden de faydalanılabilir. EMG kılavuzluğu tibialis posterior gibi derinde ve enjeksiyonu zor kaslarda çok daha değerlidir. Kasın büyüklüğüne göre kas içine yapılacak enjeksiyon nokta sayısı ve doz dağılımı tespit edilebilir. İnmede spastisite tedavisinde kullanılan botulinum toksinin her üç formu için enjeksiyonun yapıldığı kas, ilaç dozları ve enjeksiyon alan sayısı Tablo 3'de gösterilmiştir (14,17,18).

Botulinum toksin kullanım şekli

Botox® enjeksiyon anında dilue edilecek şekilde toz form olarak flakon ambalajdadır. Her 100 ünite 1-4 cc %0,9 NaCl ile dilue edilir. Daha düşük konsantrasyonlu uygulamalarda toksinin motor son plaklara ve komşu kaslara yayılımı daha fazla olabileceği geçerli olduğu için küçük kaslarda daha düşük volüm ile daha yüksek konsantrasyonlu uygulamalar önerilmektedir. Bu nedenle genelde büyük kas grupları için 2-4 (alt ekstremitte ve proksimal üst ekstremitte kasları için) ve küçük kaslar için 1-2 cc uygulaması tercih edilmektedir (14,17-19).

Dysport® ise genelde uygulama dozu her 500 ünite için 2,5 cc dir. Bununla beraber 50 ünite/ml kadar düşük dilusyonlu çalışmalar mevcuttur. Myobloc/Neurobloc® ile diğer iki ürünün karşılaştırıldığı çalışma yoktur. Klinik çalışmalar ve literatürlerdeki genel uygulamalardan yola çıkarak yaklaşık olarak şöyle bir formülle eşitleme yapılabilir (18):

1 ünit Botox® = 3-4 ünit Dysport® = 40-75 ünit Myobloc®/Neurobloc®

Maksimum doz konusunda farklı görüşler olmakla birlikte, Botox® için her bir uygulama seansında 400-600 ünite, Dysport® kullanımında ise üst ekstremitte 1500 ünite, alt ekstremitte 2000 ünite, Myobloc®/Neurobloc® da ise üst ekstremitte için 10.000 ünite konusunda literatür desteği yoğundur. Myobloc®/Neurobloc® için alt ekstremitte için maksimal doz bilgisine literatürde rastlanmamıştır (17-19).

Enjeksiyon sonrası uygulamalar

Enjeksiyon sonrası uygulamalar tedavinin başarısı açısından önemlidir. Bu nedenle uygulama sonrası enjeksiyon yapılan kasın gerilmesi, splint kullanılması ve antagonist kaslara germe ve fasilasyon uygulaması yapılması önerilmektedir (18).

Genel bir değerlendirme yapacak olursak, hem alt hem üst ekstremitte bazı grup hastalarda eğer diğer tedavilerle birlikte kullanılırsa etkinliğinin daha iyi düzeyde olduğuna rastlanılmaktadır. Kemodenervasyon tedavileri ile genelde limitli yanıtlar alınmaktadır. Spastik agonist kaslara yapılan kemodenervatif tedavinin agonist-antagonist kas dengesini önceki duruma daha yakın bir seviyeye getirdiği bir gerçektir. Üzerine eklenecek bir takım tedavi yaklaşımları ile bu seviye daha da arttırılabilir.

Yan etkiler konusunda, Myobloc®/Neurobloc® sistemik antikolinergik yan etkilerinin Botox®'dan fazla olduğu gözlenmiştir. Bu yan etkiler 10.000 üniteden fazla kullanımlarda daha yoğundur (18).

Tablo 3. Botulinum toksin A ve B piyasa formlarının kaslara göre yaklaşık doz ve uygulama alan sayısı.

KAS	BOTOX® (Fare ünite)	DYSPORT® (Fare ünite)	MYOBLOC®/ NEUROBLOC® (Fare ünite)	ENJEKSİYON YAPILAN ALAN SAYISI
ÜST EKSTREMİTE				
Biceps/brakialis	25-100	100-300	1500-5000	2-4
Brakioradialis	25-50	75-150	1000-2500	1
Fleksör karpi radialis	25-50	75-150	1000-2500	1
Fleksör karpi ulnaris	25-75	75-250	1500-5000	2-3
Fleksör digitorum profundus	25-50	75-200	1000-2500	2-4
Fleksör digitorum superfisialis	25-50	75-150	750-2500	1-2
Fleksör pollisis longus	10-20	30-60	500-1000	1
Lumbrikaller				
ALT EKSTREMİTE				
Medial gastroknemius	100-200	250-1000	5000-7500	2-4
Lateral gastroknemius	100-200	250-1000	5000-7500	2-4
Soleus	100-200	250-1000	5000-7500	2-4
Tibialis posterior	50-100	150-250	2500-5000	1-2
Tibialis anterior	25-75	75-200	1000-2500	1-2
Fleksör digitorum longus	25-50	75-150	1000-2500	1
Fleksör digitorum brevis	25-50	75-150	1000-2500	1

Botulinum toksinin yan etkileri

- Aşırı güçsüzlük ve azalmış fonksiyon
- Çevre kaslarda istenmeyen güçsüzlük
- Lokal ağrı veya hematoma
- Halsizlik-grip benzeri tablo
- Uzun dönemde sekonder klinik direnç ve antikor oluşumu

Botulinum toksinini kontrendikasyonları

- Gebelik ve laktasyon
- Nöromüsküler bileşke hastalıkları
- Aminoglikozid kullanımı
- Lokal enfeksiyon
- Kontraktür varlığı

Klinik araştırma sonuçları

Botulinum toksin A ile ilgili yapılmış dokuz adet randomize, kontrol grubu içeren çalışma (RKÇ) mevcuttur (3,19-23,25-27). Bu çalışmaların üç tanesi Botox (20,21,27) ile altı tanesi Dysport (3,19,22,23,25,26) ile yapılmıştır. Botulinum toksin B ile yapılmış bir RKÇ mevcuttur (28). Botulinum toksin A ile yapılan çalışmalardan altısında üst ekstremitede tedavi etkinliği (3,19,21,25-27), iki tanesinde alt ekstremitedeki tedavi etkinliği (22,23), bir tanesinde ise hem alt, hem de üst ekstremitede tedavi etkinliği araştırılmıştır (20). Spastisite bu çalışmaların sekizinde AS veya MAS ile değerlendirilmiş, bir çalışmada da EMG ile spastisite incelenmiştir (20). Bu klinik araştırmalarda ağrının azaldığı, pasif ve aktif fonksiyonlarda düzelme tespit edilmiştir.

Açık uçlu çalışmalarda aktif fonksiyonda düzelme destekleyen çok sayıda yayın mevcuttur (29-36). Tekrarlayıcı enjeksiyonla ilgili RKÇ çalışma mevcut değildir. Botulinum toksin B ile ilgili yapılan çalışmada etkinlik iyi bulunmuş fakat ağız kuruluğunun belirgin düzeyde gözlemlendiği belirtilmiştir.

Breashar ve ark. (27) 126 inme sonrası spastisite gelişen hastada üst ekstremitede el bileği ve parmak fleksörlerine 200- 240 ünite enjeksiyonla 12 hafta sonunda hijyen, giyinme, ağrı da belirgin düzelme tespit etmişler ve yan etki ile karşılaşmamışlardır.

Page ve ark. (37) botulinum toksini ile kombine tedavilerin etkinliğini araştırmışlar ve fizik tedavi ile botulinum toksin uygulamasının birlikte yapılması ile daha olumlu etki ve daha düşük doz düzeyleri ile yanıt almışlardır. Bunun yanı sıra "constraint-induced therapy" ile botulinum toksinin etkili olabileceği belirtilmiştir (36). Elektrik stimülasyonu ve botulinum toksin uygulaması parolitik etki başlamasını hızlandırıcı etki göstermiş, kas tonusu ve yürümede düzelme sağlamıştır.

Etki-maliyet analizinin yapıldığı bir çalışmada, botulinum toksininin maliyetinin oral antispastik ilaçlara oranla daha yüksek maliyet içermesi belirtilmekle birlikte oral antispastik bir ajanla tedaviye yanıt alınmadığı takdirde daha sonra başlanan bir tedavinin maliyetinin daha yüksek olacağı vurgulanmaktadır (38).

Botulinum toksin ve ağrı

- Botulinum toksinin analjezik etkisi şüpheli
- Üç RKÇ-insan çalışmasında bu etki gözlemlenmemiş (21,23,25).
- Açık uçlu çalışmada kas gevşemesi ve analjezik-antiinflamatuar etkiye bağlı analjezi (39).

Fenol

1950'li yıllarda ilk defa intratekal olarak kullanılmaya başlanmış, daha sonra perinöral bloklar ve intramüsküler uygulamalar şeklinde inme, travmatik beyin hasarlı ve serebral palsili hastalarda spastisite tedavisinde kullanılmıştır. Botulinum toksini uygulamaları ile tekrar gündeme gelmiştir. Gündeme gelme süreci içerisinde her iki uygulama şeklinin avantaj ve dezavantajları ile ilgili çıkan tartışmalar ile birlikte birçok klinikte kullanımı tekrar yaygınlaşmıştır. Fenol ve botulinum toksini arasındaki karşılaştırma Tablo 4'de görülmektedir. Etkisini protein denatürasyonu sonucu doku destruksyonuna ve buna sekonder gelişen sinirlerin koagülasyonu ve kas nekrozu ile gösterir. Klinik uygulamalarda kullanılan konsantrasyonu %3-6 arasındadır. %10 üzeri yüksek konsantrasyon ile uygulamalarda ileri düzeyde hasara neden olduğu için bu konsantrasyonlarda kullanımı kısıtlıdır (40).

On ve ark. (41) tarafından yapılan bir çalışmada spastisiteyi azaltıcı etkisinin primer alfa motor liflerin inhibisyonuna bağlı olduğu ve la afferent inhibisyonu ile birlikte az oranda gamma lif inhibisyonu da spastisiteyi azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir. 1-36 ay süre ile etkinliği mevcuttur. İnmede kullanımında; alt ekstremitede femoral sinir bloğu, posterior tibial sinir bloğu, adduktör spastisite de obturator sinir blokajı, üst ekstremitede ise dirsek fleksör spastisitesi, ağırlı hemiplejik omuzda subskapular sinir blokajı şeklinde kullanımları mevcuttur (42). Sinir blokajı sonrası yapılan germe egzersizleri etkinliği arttırmak amacıyla uygulanabilir.

Yan etkiler

- Kronik dizestezi
- Enjeksiyon sırasında ağrı
- Vasküler komplikasyonlar
- Aşırı kas güçsüzlüğü
- Duyusal kayıplar
- Sistemik yan etkiler (40).

Botulinum toksini ile birlikte kullanımı konusunda büyük kas gruplarında fenol, küçük kas gruplarında botulinum toksini tercih edilerek tedavi başarısı artırılabilir. Bunun yanı sıra her iki tedavi ajanının etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki yöntemin spastisiteyi azaltıp fonksiyonel iyileşmeye yardımcı olduğu bildirilmiştir. Kirazlı ve ark. (43) tarafından yapılan bu

Tablo 4. Botulinum toksin ve fenolün genel özelliklerinin karşılaştırılması.

	Fenol	Botulinum toksin
Etkinin başlaması	3-14 gün	2-10 gün
Etki süresi	1-36 ay	3 ay
Etkinlik	İlimli	Yüksek
Etki	Sinirden innerve olan tüm kaslarda	Enjeksiyon kasında
Yan etki	Dizestezi	Nadir
Maliyet	5-10 USD	500-2500 USD

çalışmada 2. ve 4. haftada botulinum toksininin daha etkin olduğu, ilerleyen dönemde etkinlik açısından farkın ortadan kalktığı gözlenmiştir. Yan etki açısından fenol uygulanan hastalarda ağrılı dizestezinin ilk hafta gelişip birkaç hafta süreyle devam ettiği vurgulanmıştır.

Alkol

Protein denatürasyonu ile doku destrüksiyonu yaparak etki eder. Etkileri doku üzerine uygulanan konsantrasyona göre değişim gösterir. Spastisite ile ilgili kullanılan konsantrasyon %35-100 arasında değişmektedir. İnmeli hastalarda etkinliği konusunda literatürde az çalışmaya rastlanılmaktadır (40). Pelissier ve ark. (44) %60'lık konsantrasyonda alkol uygulaması ile siyatik, obturator, median sinir blokları yapılarak 4 ayı aşkın bir süre spastisitenin azaldığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan iki çalışmada dirsek fleksör spastisitesinde müskülökütanoz sinir bloğu ve diz fleksör spastisitesinde siyatik sinirin hamstring kasını uyaran motor dalına yapılan bloklar ile etkinliği gösterilmiştir. Jang ve ark. (45) inmeli vakalarda gastroknemius kası spastisitesi için tibial sinire alkol nerolizisi yaparak etkin ve güvenli sonuçlar akdıklarını bildirmişlerdir. Kong ve Chua (46,47) parmak fleksör spastisitesinde %50 konsantrasyonlu intramusküler alkol uygulaması ile 30 inmeli hastada spastisitede azalma saptamışlardır.

Yan etkileri konusunda uygulama alanında ağrı, dizestezi ve yüksek konsantrasyonda ağrılı kas nekrozları görülmektedir (40).

Kaynaklar

1. Lance JW. Symposium synopsis. In: Feldman RG, Young RR Koella WP, editors. Spasticity: Disordered motor control. Chicago: Year Book Medical Publishers. 1980. p. 485-94.
2. Turkel C, Sissins P. Functional activities affected by poststroke spasticity (abstract). Arch Phys Med Rehabil 2004;85:E52.
3. Bakheit AMO, Thilmann AF, Ward AB, Poewe W, Wissel J, Muller L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type a (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. Stroke 2000;31:2402-6.
4. Mizrahi EM, Angel RW. Impairment of voluntary movement by spasticity. Ann Neurol 1979;5:494-95.
5. Wade DT, Collin C. The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability? Int Disabil Stud 1988;10:64-7.
6. Katz RT. Management of spasticity. In : Braddom RL, editor. Physical Medicine and Rehabilitation. First Edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1996. p. 580-604.
7. Bergfeldt U, Borg K, Kullander K, Julin P. Focal spasticity therapy with botulinum toxin: Effect on function, activities of daily living and pain in 100 adult patients. J Rehabil Med 2006;38:166-71.
8. Biering-Sorensen F, Nielsen JB, Klinge K. Spasticity-assessment: a review. Spinal Cord 2006; 44:708-22.
9. Burry HC. Objective measurement of spasticity. Dev Med Child Neurol 1972;14:508-10.
10. Eisen A. Electromyography in disorders of muscle tone. Can J Neurol Sci 1987;14:501-5.
11. Katz RT, Rymer WZ. Spastic hypertonia: mechanism and measurement. Arch Phys Med Rehabil 1989;70:144-55.
12. Hilgevoord A Koelman JH, Bour LJ, Ongerboer de Visser BW. Normalization of soleus H-reflex recruitment curves in controls and a population of spastic patients. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1994;93:202-8.
13. Garcia-Mullin R, Mayer RF. H reflexes in acute and chronic hemiplegia. Brain 1972;95:559-72.
14. Sheean G. Botulinum toxin treatment of adult spasticity. A benefit-risk assessment. Drug Safety 2006;29:31-48.
15. Brin MF. Dosing, administration, and a treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult-onset spasticity. Muscle Nerve 1997;20:S208-20.
16. Naumann M, Toyka KV, Moore P. History and current applications of botulinum toxin: from poison to remedy. In: Naumann P, Moore P, editors. Handbook of botulinum toxin treatment. 2nd ed. Cambridge (MA). Blackwell Science, 2003. p. 3-8.
17. On AY. Spastisite tedavisinde botulinum toksin uygulamaları. Türk Fiz Tıp Reh Derg 2004;50:17-25.
18. Pathak MS, Nguyen HT, Graham HK, Moore AP. Management of spasticity in adults: practical application of botulinum toxin. Eur J Neurol 2006;13(Suppl 1):42-50.
19. Bakheit AM, Pittcock S, Moore AP, Wurker M, Otto S, Erbguth F, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. Eur J Neurol 2001;8:559-65.
20. Richardson D, Sheean G, Werring D, Desai M, Edwards S, Greenwood R, et al. Evaluating the role of botulinum toxin in adults. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:499-506.
21. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1996;46:1306-10.
22. Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, Gaujard E, Debelleix X, Joseph PA, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:265-9.
23. Pittcock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, et al. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. Cerebrovasc Dis 2003;15:289-300.
24. Cote TR, Mohan AK, Polder JA, Walton MK, Braun MM. Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. J Am Acad Dermatol 2005;53:407-15.
25. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:217-21.
26. Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. Clin Rehabil 2000;14:5-13.
27. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh VD, Marciniak C, Do M, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. N Engl J Med 2002;347:395-400.
28. Brashear A, McAfee AL, Kuhn ER, Fyffe J. Botulinum toxin type B in upper-limb poststroke spasticity: a double-blind, placebo-controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2004;85:705-9.
29. Bhakta BB, Cozens JA, Bamford JM, Chamberlain MA. Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity. Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:30-5.
30. Rousseaux M, Kozlowski O, Froger J. Efficacy of botulinum toxin A in upper limb function of hemiplegic patients. J Neurol 2002;249:76-84.
31. Dunne JW, Heye N, Dunne SL. Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;58:232-5.
32. Wang HC, Hsieh LF, Chi WC, Lou SM. Effect of intramuscular botulinum toxin injection on upper limb spasticity in stroke patients. Am J Phys Med Rehabil 2002;81:272-8.
33. Fock J, Galea MP, Stillman BC, Rawicki B, Clark M. Functional outcome following Botulinum toxin A injection to reduce spastic equinus in adults with traumatic brain injury. Brain Inj 2004;18:57-63.
34. Hesse S, Lucke D, Malezic M, Bertelt C, Friedrich H, Gregoric M, Mauritz KH. Botulinum toxin treatment for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:1321-4.

35. Dengler R, Neyer U, Wohlfarth K, Bettig U, Janzik HH. Local botulinum toxin in the treatment of spastic drop foot. *J Neurol* 1992;239:375-8.
36. Page SJ, Elovic E, Levine P, Sisto SA. Modified constraint-induced therapy and botulinum toxin A: a promising combination. *Am J Phys Med Rehabil* 2003;82:76-80.
37. Hesse S, Jahnke MT, Luecke D, Mauritz KH. Short-term electrical stimulation enhances the effectiveness of Botulinum toxin in the treatment of lower limb spasticity in hemiparetic patients. *Neurosci Lett* 1995;201:37-40.
38. Ward A, Roberts G, Warner J, Gillard S. Cost-effectiveness of botulinum toxin type a in the treatment of post-stroke spasticity. *J Rehabil Med* 2005;37:252-7.
39. Sheean G. Botulinum toxin for the treatment of musculoskeletal pain and spasm. *Curr Pain Headache Rep* 2002;6:460-9.
40. On AY. Spastisite tedavisinde fenol ve alkol blokları. *Türk Fiz Tıp Reh Derg* 2004;50:21-9.
41. On AY, Kirazli Y, Kismali B, Aksit R. Mechanisms of action of phenol block and botulinus toxin Type A in relieving spasticity: electrophysiologic investigation and follow-up. *Am J Phys Med Rehabil* 1999;78:344-9.
42. Chironna RL, Hecht JS. Subscapularis motor point block for the painful hemiplegic shoulder. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71:428-9.
43. Kirazli Y, On AY, Kismali B, Aksit R. Comparison of phenol block and botulinus toxin type A in the treatment of spastic foot after stroke: a randomized, double-blind trial. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77:510-5.
44. Pelissier J, Viel E, Enjalbert M, Kotzki N, Eledjam JJ. Chemical neurolysis using alcohol (alcoholization) in the treatment of spasticity in the hemiplegic. *Cah Anesthesiol* 1993;41:139-43.
45. Jang SH, Ahn SH, Park SM, Kim SH, Lee KH, Lee ZI. Alcohol neurolysis of tibial nerve motor branches to the gastrocnemius muscle to treat ankle spasticity in patients with hemiplegic stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:506-8.
46. Kong KH, Chua KS. Neurolysis of the musculocutaneous nerve with alcohol to treat poststroke elbow flexor spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:1234-6.
47. Kong KH, Chua KS. Intramuscular neurolysis with alcohol to treat post-stroke finger flexor spasticity. *Clin Rehabil* 2002;16:378-81.