



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ  
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»  
ΕΠΙΣΤ. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Δ. ΔΑΜΙΓΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

**Η επίδραση της Botulinum τοξίνης τύπου Α (BTX-A) στη  
λειτουργικότητα του άνω άκρου σε παιδιά με σπαστική  
εγκεφαλική παράλυση : συστηματική ανασκόπηση**

**Σπουδαστής:**

Τσουκανέλης Σπυρίδων, Φυσικοθεραπευτής (Α.Μ. 88)

**Επιβλέπων καθηγητής:**

Δημολιάτης Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης:**

Δαμίγος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο  
Ιωαννίνων

Ευαγγέλου Άγγελος, Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων  
Καλφακάκου Βασιλική, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

**Ιωάννινα, 2008**



«Μην υποφέρετε σιωπηλά, φωνάξτε... τραγουδήστε...

«Κι αν έσβησε σαν ίσκιος τ' όνειρό μου,  
κι αν έχασα για πάντα τη χαρά,  
κι αν σέρνομαι στ' ακάθαρτα του δρόμου,  
πουλάκι με σπασμένα τα φτερά

Κι αν έχει, πριν ανοίξει, το λουλούδι  
στον κήπο της καρδιάς μου μαραθεί,  
το λεύτερο που εσκέφτηκα τραγούδι  
κι αν ξέρω πως ποτέ δε θα ειπωθεί

Κι αν έθαψα την ίδια τη ζωή μου  
βαθιά μέσα στον πόνο που πονώ-  
καθάραινα πως ταραίζεται η ψυχή μου  
σα βλέπω το μεγάλο ουρανό,

Η θάλασσα σαν έρχεται μεγάλη,  
και ογραίνοντας την άμμο το πρωί,  
μου λέει για κάποιο γνώριμο ακρογιάλι,  
μου λέει για κάποια που 'ζησα ζωή»!

**Κώστας Καρυωτάκης**

Αισθάνομαι την ανάγκη και την υποχρέωση να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Ιωάννη Δημολιάτη, για την καθοδήγηση και την σημαντική συμβολή του για την πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης. Ένα ευχαριστώ για την αμέριστη συμπαράσταση και τις πολύτιμες γνώσεις που θέλησε να μοιραστεί μαζί μου.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου τόσο στην ομάδα των μεταπτυχιακών σπουδαστών όσο και των καθηγητών και του προσωπικού του Διατμηματικού Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Αντιμετώπιση του Πόνου», Εργαστηρίου Ιατρικής Ψυχολογίας της Ψυχιατρικής Κλινικής του τομέα Κοινωνικής Ιατρικής και Ψυχικής Υγείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου των Ιωαννίνων, για την αμέριστη συμπαράσταση τους.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στον πατέρα μου, γιατί χωρίς την κατανόηση του αυτή η μελέτη δεν θα ήταν δυνατόν να ολοκληρωθεί !!

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                                                               | Σελίδα |
|---------------------------------------------------------------|--------|
| Πρόλογος                                                      | 7      |
| Περίληψη                                                      | 8      |
| <br>                                                          |        |
| <b>1. Εισαγωγή</b>                                            |        |
| 1.1 Ιστορική αναδρομή                                         | 11     |
| 1.2 Ορισμός                                                   | 11     |
| 1.3 Επιδημιολογικά στοιχεία – Δημογραφικά στοιχεία            | 12     |
| 1.4 Παθοφυσιολογία                                            | 13     |
| 1.5 Διάγνωση                                                  | 15     |
| 1.6 Ταξινόμηση της εγκεφαλικής παράλυσης                      | 16     |
| 1.7 Εργαλεία αξιολόγησης                                      | 17     |
| 1.7.1 Λειτουργικότητα                                         |        |
| 1.7.2 Σπαστικότητα και λειτουργικές διαταραχές                |        |
| 1.7.3 Σχέση υγείας και ποιότητας ζωής                         |        |
| 1.7.3 (α) Canadian Occupational Performance Measure.          |        |
| 1.7.3 (β) Goal Attainment Scale.                              |        |
| 1.7.3 (γ) Melbourne Assessment                                |        |
| 1.7.3 (δ) Australian authorised adaptation of the CHQ.        |        |
| 1.7.3 (ε) Modified Ashworth Scale (MAS).                      |        |
| 1.7.3 (στ) Tardieu Scale.                                     |        |
| 1.7.3 (ζ) Range of motion (ROM).                              |        |
| 1.8 Θεραπευτική διαχείριση της σπαστικότητας                  | 21     |
| 1.9 Αντικειμενικός σκοπός της συστηματικής ανασκόπησης        | 23     |
| 1.9.1 Ερευνητικά ερωτήματα                                    |        |
| <br>                                                          |        |
| <b>2. Υλικό και Μέθοδος</b>                                   |        |
| 2.1 Μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης                  | 24     |
| 2.2 Στρατηγική αναζήτησης των μελετών (Αλγόριθμος αναζήτησης) | 24     |
| 2.3 Κριτήρια επιλογής των μελετών και κριτήρια αποκλεισμού.   | 25     |
| 2.4 Αποτελέσματα αναζήτησης – Υλικό                           | 27     |
| 2.5 Ποιότητα μεθοδολογίας                                     | 29     |

|                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3. Αποτελέσματα</b>                                                          | <b>30</b> |
| 3.1 Ανασκόπηση και αποτελέσματα των επιλεγμένων μελετών                         | 30        |
| 3.1.1 Δοκιμασία Lowe K. et al 2007                                              | 30        |
| 3.1.2 Δοκιμασία Rameckers EA., et al 2007                                       | 35        |
| 3.1.3 Δοκιμασία Kawamura A. et al 2007                                          | 40        |
| 3.1.4 Δοκιμασία Russo RN., et al 2007                                           | 45        |
| 3.1.5 Δοκιμασία Wallen M., et al 2007                                           | 50        |
| 3.1.6 Δοκιμασία Lowe K. et al 2006                                              | 59        |
| 3.1.7 Δοκιμασία Fehlings D. et al 2001                                          | 65        |
| 3.1.8 Δοκιμασία Fehlings D. et al 2000                                          | 68        |
| <b>4. Συμπεράσματα</b>                                                          | <b>72</b> |
| <b>5. Συζήτηση</b>                                                              | <b>76</b> |
| <b>Περιορισμοί της συστηματικής ανασκόπησης</b>                                 | <b>78</b> |
| <b>Βιβλιογραφία</b>                                                             | <b>79</b> |
| • Σύνολο μελετών που μετά την αξιολόγηση τους αποκλείστηκαν από την ανασκόπηση. |           |
| <b>Παραρτήματα</b>                                                              |           |
| • Διάγραμμα 1                                                                   |           |
| • Ορισμοί των κριτηρίων εσωτερικής εγκυρότητας                                  |           |
| • Εικόνα 1                                                                      |           |
| • Πίνακας 1                                                                     |           |
| • Πίνακας 2                                                                     |           |

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εγκεφαλική παράλυση αρχικά αναφέρεται απο τον Little το 1861 (συγκεκριμένα ως «εγκεφαλική πάρεση»). Απο τα μέσα της δεκαετίας του '40 οι ιδρυτές της Αμερικανικής Ακαδημίας Εγκεφαλικής Παράλυσης και Ιατρικής Ανάπτυξης στην Αμερική, ήταν ορισμένοι μεταξύ των πρωτοπόρων που οδήγησαν τις έννοιες και τις περιγραφές της εγκεφαλικής παράλυσης προς τα εμπρός, και ανάγκασαν αυτός ο όρος να αποτελέσει την εστία πολλών υπηρεσιών, θεραπειών και ερευνητικών προσπαθειών.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να υποστηριχθεί ή να αντικρουστεί η αποτελεσματικότητα της botulinum τοξίνης A (BtA) ως προσθήκη στη διαχείριση - αποκατάσταση του άνω άκρου σε παιδιά με σπαστική εγκεφαλική παράλυση (spastic cerebral palsy).

Η botulinum τοξίνη A (BtA) προκαλεί έντονη αδυναμία όταν εγχέεται στους μυς για να αυξήσει το εύρος τροχιάς της κίνησης καθώς και τη λειτουργικότητα των θεραπευόμενων άκρων. Η απουσία ευδιάκριτης και αναγνωρίσιμης αποτελεσματικότητας της botulinum τοξίνης A, οδηγεί στην ανάγκη για περαιτέρω έρευνα για την επιβεβαίωση της χρήση της botulinum τοξίνης A (BtA) ως προσθήκη στο κλασικό σχήμα θεραπείας των παιδιών με σπαστική εγκεφαλική παράλυση.

Με εφελτήριο, λοιπόν, τα ερεθίσματα που έλαβα στη επαγγελματική μου πορεία, αλλά και στην προσωπική μου ζωή, γεννήθηκε η απόρεια και εν συνεχεία η ιδέα της αναζήτησης μέσα απο μία συστηματική ανασκόπηση, της αποτελεσματικότητας της έγχυσης botulinum τοξίνης A, για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας σε παιδιά με σπαστική εγκεφαλική παράλυση.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Υπόβαθρο :** Στις αναπτυγμένες χώρες, η εγκεφαλική παράλυση είναι η πιο κοινή αιτία σωματικής ανικανότητας στη παιδική ηλικία με συχνότητα 2-2,5 περιπτώσεις ανά 1000 βιώσιμες γεννήσεις (Graham HK., 2000). Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών, έχουν εντοπισθεί αυξήσεις στην επίπτωση και την επικράτηση της εγκεφαλικής παράλυσης, που μπορεί πιθανόν να οφείλεται στη βελτιωμένη αναφορά και τεκμηρίωση των περιστατικών από τα εθνικά ληξιαρχεία, την πρόοδο-βελτίωση των μονάδων αυξημένης φροντίδας νεογνών ή άλλων παραγόντων (Rumeau Rouquette C., et al 1997).

Η εγκεφαλική παράλυση έχει ουσιαστικά αρνητικά αποτελέσματα στη λειτουργία και τη σχετική με την υγεία ποιότητα της ζωής των ασθενών και του στενού οικογενειακού περιβάλλοντος τους, μία εκτίμηση του κόστους φροντίδας ασθενών με εγκεφαλική παράλυση στις ΗΠΑ το 2002 ήταν 8.2 δις \$ (Koman LA., et al 2003).

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να υποστηριχθεί ή να αντικρουστεί η αποτελεσματικότητα της botulinum τοξίνης A (BtA) ως προσθήκη στη διαχείριση - αποκατάσταση του άνω άκρου σε παιδιά με σπαστική εγκεφαλική παράλυση (spastic cerebral palsy).

Επομένως, κρίνεται απαραίτητη η αναζήτηση μέσα από το πρίσμα μίας συστηματικής ανασκόπησης, της αποτελεσματικότητας της Botulinum τοξίνης τύπου A (BTX-A) σε περιπτώσεις παιδιών με σπαστική εγκεφαλική παράλυση.

**Τύπος μελέτης :** Συστηματική ανασκόπηση.

**Σκοπός :** Η επίδραση της Botulinum τοξίνης τύπου A (BTX-A) στη λειτουργικότητα του άνω άκρου σε παιδιά με σπαστική εγκεφαλική παράλυση.

**Μέθοδος :** Η στρατηγική αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων της Pubmed (Medline). Οι όροι (λέξεις-κλειδιά – keywords) στους οποίους βασίστηκε η αναζήτηση ήταν :

- ❖ εγκεφαλική παράλυση (cerebral palsy)
- ❖ σπαστικότητα (spasticity)
- ❖ τοξίνη τύπου A (botulinum toxin type A)
- ❖ ημιπληγία – τετραπληγία (hemiplegia – quadriplegia)

Με βάση τις λέξεις-κλειδιά (keywords) διαμορφώθηκε ο τελικός **αλγόριθμος αναζήτησης** στις 20/7/08 που ήταν :



("Cerebral Palsy"[Mesh]) AND ("Botulinum Toxin Type A"[Mesh] OR "Botulinum Toxins"[Mesh]) AND ("Muscle Spasticity"[Mesh] OR "Quadriplegia"[Mesh] OR "Hemiplegia"[Mesh]) AND ("Upper extremity"[Mesh] OR "Upper limb"[Mesh])

#### **Τα κριτήρια επιλογής ήταν :**

Όλες οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs) που συγκρίνουν την ενδομυϊκή έγχυση botulinum τοξίνης A (BtA) στο άνω άκρο των παιδιών με σπαστική εγκεφαλική παράλυση σε αντιπαράθεση με άλλους τύπους θεραπειών (συμπεριλαμβανομένης καμίας παρέμβασης ή ψευδοφαρμάκου – placebo).

Οι συμμετέχοντες πρέπει να είναι ηλικίας μεταξύ 0 και 18 ετών που χρειάζονται παρέμβαση και θεραπεία της σπαστικότητας του άνω άκρου και του μυϊκού τόνου δευτερογενώς στην εγκεφαλική παράλυση.

Τα παιδιά είχαν διαγνωσμένη σπαστική εγκεφαλική παράλυση με κλινική εικόνα ημιπληγίας.

Σύγκριση των ενδομυϊκών εγχύσεων botulinum τοξίνης A (BtA) οποιασδήποτε δόσεως, σε οποιαδήποτε μυϊκή ομάδα του άνω άκρου με ψευδοφάρμακο (placebo), χωρίς θεραπεία ή με άλλες παρεμβάσεις (μη επεμβατικές).

Ο γλωσσικός περιορισμός που εφαρμόστηκε κατά την αναζήτηση των κατάλληλων μελετών για την πραγμάτωση της παρούσας μελέτης ήταν ότι οι μελέτες θα έπρεπε να έχουν εκδοθεί στην αγγλική ή ελληνική γλώσσα.

Δεν εφαρμόστηκε κανένας χρονικός περιορισμός κατά τη διαδικασία αναζήτησης των μελετών.

Απο το σύνολο των άρθρων που προέκυψαν, επιλέχθηκαν οι μελέτες οι οποίες συμφωνούσαν με τα συγκεκριμένα κριτήρια επιλογής.

**Αποτελέσματα :** Ο συνολικός αριθμός των άρθρων που αποτέλεσε το υλικό ανασκόπησης της παρούσας μελέτης ήταν 8 άρθρα. Μέσα από αυτά τα άρθρα έγινε προσπάθεια να καθοριστεί 1) εάν η botulinum τοξίνη A (BtA) είναι αποτελεσματική στη βελτίωση των εξατομικευμένων λειτουργικών εκβάσεων, και 2) εάν η botulinum τοξίνη A (BtA) σε συνδυασμό με εργοθεραπεία είναι αποτελεσματικότερη από τη botulinum τοξίνης A (BtA) μόνο, 3) εάν η παρακολούθηση ενός προγράμματος εργοθεραπείας και μόνο, είναι αποτελεσματικότερη στην αντιμετώπιση της σπαστικότητας στο άνω άκρο σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση.

Επίσης, ερευνήθηκε η επίπτωση των δυσμενών γεγονότων προερχόμενων από τις επαναλαμβανόμενες χρήσεις botulinum τοξίνης A (BtA) στα άνω άκρα σε παιδιά με σπαστική ημιπληγική εγκεφαλική παράλυση.

Επιπλέον, ερευνήθηκε μια χαμηλή δόση με μια υψηλή δόση της botulinum τοξίνης A (BtA) για να καθοριστεί ποιο καθεστώς δόσης μεγιστοποιεί τη λειτουργικότητα των άνω άκρων σε παιδιά με σπαστικότητα στα άνω άκρα.

**Συμπεράσματα :** Αυτή η συστηματική ανασκόπηση δεν βρήκε επαρκή στοιχεία για να υποστηρίξει ή να αντικρούσει την αποτελεσματικότητα botulinum τοξίνης A (BtA) ως μία επίπλεον παρέμβαση για τη θεραπεία του άνω άκρου σε παιδιά με σπαστική εγκεφαλική παράλυση. Συνιστάται και πρέπει η χρήση botulinum τοξίνης A (BtA) στο άνω άκρο να παραμείνει μέρος μιας κλινικής δοκιμασίας έως ότου η ένδειξη είναι σαφέστερη.

Η χρήση botulinum τοξίνης A (BtA) στο άνω άκρο σε παιδιά με σπαστική εγκεφαλική παράλυση πρέπει ακόμα να θεωρείται πειραματική, λαμβάνοντας υπόψη τη σπανιότητα των στοιχείων για την παρέμβαση και εφαρμογή της εγχυόμενης botulinum τοξίνης A (BtA). Απαιτούνται περαιτέρω μεγαλύτερες μελέτες για να ερευνήσουν τη δράση των εγχύσεων botulinum τοξίνης A (BtA). Οι εγχύσεις πρέπει να έχουν μία σημαντική επίδραση – βελτίωση στις ζωές των παιδιών.

Μία μελλοντική έρευνα, εκτός από τη χρησιμοποίηση μεγαλύτερων μεγεθών δείγματος πρέπει να χρησιμοποιήσει αξιόπιστα και έγκυρα αποτελέσματα έτσι ώστε ο βαθμός των δυνατοτήτων των παιδιών να χρησιμοποιούν τα χέρια τους για να πραγματοποιήσουν τις απαραίτητες καθημερινές τους δραστηριότητες – ανάγκες και οι οικογενειακοί στόχοι να οδηγούν στη χρήση εγχύσεων botulinum τοξίνης A (BtA).

**Λέξεις κλειδιά :** Εγκεφαλική παράλυση, σπαστικότητα, άνω άκρο, botulinum τοξίνη τύπου A, botulinum τοξίνες.

## **1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

### **1.1 Ιστορική Αναδρομή**

Η εγκεφαλική παράλυση αρχικά αναφέρεται απο τον Little το 1861 (Little et al, 1861) (συγκεκριμένα ως «εγκεφαλική πάρεση»). Υπήρξε το αντικείμενο μελέτης πολλών βιβλίων και άρθρων αρκετών διαπρεπουσών επιστημών στο χώρο της υγείας τα προηγούμενα εκατό χρόνια. Στα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα ο Sigmund Freud και ο Sir William Osler συνέβαλλαν σε σημαντικές προοπτικές του όρου. Απο τα μέσα της δεκαετίας του '40 οι ιδρυτές της Αμερικανικής Ακαδημίας Εγκεφαλικής Παράλυσης και Ιατρικής Ανάπτυξης στην Αμερική, ήταν ορισμένοι μεταξύ των πρωτοπόρων που οδήγησαν τις έννοιες και τις περιγραφές της εγκεφαλικής παράλυσης προς τα εμπρός, και ανάγκασαν αυτός ο όρος να αποτελέσει την εστία πολλών υπηρεσιών, θεραπειών και ερευνητικών προσπαθειών.

### **1.2 Ορισμός**

Ο όρος εγκεφαλική παράλυση (Cerebral Palsy : CP) είναι ένα ελλείμμα (ανεπάρκεια) του κεντρικού νευρικού συστήματος ως αποτέλεσμα μίας μη εξελισσόμενης βλάβης του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου και περιγράφεται ως ένα σύνολο διαταραχών ανάπτυξης της κίνησης και της στάσης, με αποτέλεσμα το περιορισμό της κινητικότητας. Οι κινητικές διαταραχές της εγκεφαλικής παράλυσης συχνά συνοδεύονται απο διαταραχές της στάσης, της κίνησης, της αίσθησης, της επικοινωνίας, και της αντίληψης, ή και συμπεριφοράς (Rang M, 1990).

Η εγκεφαλική παράλυση προκύπτει απο μία μόνιμη προσβολή – βλάβη του αναπτυσσόμενου κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι χαρακτηριστικές ενδείξεις είναι η σπαστικότητα, οι διαταραχές του επιπέδου κινητικότητας, η αδυναμία των μυών, η αταξία και η ακαμψία. Η εγκεφαλική παράλυση είναι η πιο κοινή αιτία βαριάς κινητικής ανικανότητας στην παιδική ηλικία (Kuban KC, et al 1994). Η παγκόσμια επικράτηση και η επίπτωση της διαταραχής δεν είναι σαφώς γνωστές. Η γενική αναφερόμενη επικράτηση στα παιδιά, ηλικίας απο 3 έως 10 ετών είναι 2,4 ανα 1000 παιδιά, με μεταβλητότητα στα αναφερόμενα ποσοστά στα κορίτσια και τα αγόρια (Boyle CA, et al 1991, Stanley E, et al 2000). Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών, έχουν εντοπισθεί αυξήσεις στην επίπτωση και την επικράτηση

της εγκεφαλικής παράλυσης, που μπορεί πιθανόν να οφείλεται στη βελτιωμένη αναφορά και τεκμηρίωση των περιστατικών από τα εθνικά ληξιαρχεία, την πρόοδο-βελτίωση των μονάδων αυξημένης φροντίδας νεογνών ή άλλων παραγόντων (Rumeau Rouquette C, et al 1997). Η εγκεφαλική παράλυση έχει ουσιαστικά αρνητικά αποτελέσματα στη λειτουργία και τη σχετική με την υγεία ποιότητα της ζωής των ασθενών και του στενού οικογενειακού περιβάλλοντος τους. Μία εκτίμηση του κόστους φροντίδας ασθενών με εγκεφαλική παράλυση στις ΗΠΑ το 2002 ήταν \$ 8.2 δις (Koman LA, et al 2003).

### **1.3 Επιδημιολογία και δημογραφικά στοιχεία**

Στις αναπτυγμένες χώρες, η εγκεφαλική παράλυση είναι η πιο κοινή αιτία σωματικής ανικανότητας στη παιδική ηλικία με συχνότητα 2-2,5 περιπτώσεις ανά 1000 βιώσιμες γεννήσεις (Graham HK, 2000). Η εγκεφαλική παράλυση εμφανίζεται μετά από προσβολή ή τραυματισμό του αναπτυσσόμενου ΚΝΣ, η οποία προσβολή ή τραυματισμός μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της κύησης, κατά τη διάρκεια του τοκετού ή κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ετών ζωής του νεογνού (Cans C, 2000). Οι κινητικές διαταραχές και γενικότερα η κλινική εικόνα εξαρτάται από το μέγεθος, το βαθμό, και τη θέση της προσβολής που προκαλεί την αμετάκλητη βλάβη στον εγκέφαλο, στο στέλεχος του εγκεφάλου ή στο νωτιαίο μυελό. Το εύρος των κινητικών διαταραχών κυμαίνεται από ελαφριές κινητικές απώλειες μέχρι τη συμμετοχή ολόκληρου του σώματος. Η βελτίωση του επιπέδου φροντίδας στην εντατική μονάδα νεογνών και τα υψηλότερα επίπεδα επιβίωσης των ελλιποβαρών νεογνών αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης (O'Shea TM, et al 1998). Οι παράγοντες που συνδέονται με την ανάπτυξη της διαταραχής περιλαμβάνουν τις πολλαπλές γεννήσεις, τη χοριοαμνιονίτιδα (φλεγμονή των εμβρυϊκών υμένων), τη μητρική μόλυνση, τη προγεννητική κολπική αιμορραγία, τη διάρκεια του δεύτερου σταδίου του τοκετού να είναι άνω των 4 ωρών, τη μη θεραπευόμενη υπερχολερυθριναιμία, τα εμβρυϊκά ανοξικά γεγονότα και την εμβρυϊκή μόλυνση (ειδικά μηνιγγίτιδα ή φλεγμονή μίας κοιλίας του εγκεφάλου) (O'Shea TM, et al 1998, Nelson KB. and Willoughby RE. 2000). Η φυσική πορεία της εγκεφαλικής παράλυσης έχει αλλάξει πολύ κατά τη διάρκεια των τελευταίων 50 ετών. Εντούτοις, η θνησιμότητα είναι υψηλότερη, το προσδόκιμο ζωής των παιδιών με σοβαρή τετραπληγία είναι σύντομο και εμφανίζουν υδροκεφαλία, έλλειψη

βασικών λειτουργικών δεξιοτήτων και βαθιά διανοητική υστέρηση. (Hutton JL and Pharoah PO, 2002)

Οι σχετικές διαταραχές των λειτουργιών του κεντρικού νευρικού συστήματος σχετίζονται με την εγκεφαλική παράλυση (Kennes J, et al 2002). Περισσότερο από 50% των ασθενών μπορεί να περπατήσει χωρίς βοήθεια περιπατητήρων, το 25% των ασθενών δεν μπορεί να περπατήσει, και το 30% είναι διανοητικά καθυστερημένο. (Rumeau Rouquette C, et al 1997) Τα νευρολογικά προβλήματα είναι κοινά και περιλαμβάνουν την αισθητήρια εξασθένιση των χεριών (97%) (Van Heest AE, et al 1993), υδροκεφαλία (9%), εξασθένιση της οπτικής αντίληψης (20%-40%) (Beckung E and Hagberg G.2002, Stiers P, et al 2002) και μαθησιακές δυσκολίες (Evans P, et al 1985). Οι ημιπληγικοί ασθενείς εμφανίζουν διαταραχή της στερεογνωσίας (97%), μειωμένη διάκριση δύο σημείων (90%) και μειωμένη ιδιοδεκτικότητα (46%) (Van Heest AE, et al 1993). Οι μαθησιακές δυσκολίες και οι κινητικοί περιορισμοί συνδέονται με το βαθμό εμπλοκής του εγκεφάλου (Beckung E. and Hagberg G. 2002) και με τις πειπτώσεις στη σχολική απόδοση (Boyle CA., et al 1994). Η ακράτεια ούρων είναι κοινή (24%) ιδιαίτερα σε παιδιά και ενήλικες με τετραπληγία και διανοητική υστέρηση (Roijen LE., et al 2001).

#### **1.4 Παθοφυσιολογία**

Η εγκεφαλική παράλυση προκύπτει από μία μόνιμη βλάβη του κινητικού εγκεφαλικού φλοιού που εμφανίζεται πριν ή μέσα σε δύο σε 2 χρόνια από τη γέννηση. (Dabney KW, et al 1997, Flett PJ, 2003) Ακόμα και αν η ίδια η βλάβη αλλάξει ή τροποποιηθεί, οι κλινικές εκδηλώσεις της βλάβης αλλάζουν καθώς το παιδί μεγαλώνει και αναπτύσσεται (Essex C, 2003). Οι κινητικές δεξιότητες των περισσότερων παιδιών με εγκεφαλική παράλυση βελτιώνονται καθώς μεγαλώνουν, αλλά ο ρυθμός βελτίωσης είναι πιο αργός σε αυτά τα παιδιά σε σχέση με τα μη επηρεασμένα παιδιά (Essex C, 2003).

Τα κινητικά προβλήματα είναι αποτέλεσμα των διαφόρων νευρολογικών ελλειμμάτων (Essex C, 2003). Η παθολογία του κεντρικού νευρικού συστήματος που συνδέεται με την εγκεφαλική παράλυση περιλαμβάνει : αιμορραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος, βλάβη του νωτιαίου μυελού ή του εγκεφαλικού στελέχους, υποξία του κεντρικού νευρικού συστήματος, υποξία του εγκεφαλικού φλοιού και παροδική ή αμετάκλητη ισχαιμία με συνέπεια τη νέκρωση κυττάρων και δευτερογενώς ή στο σχηματισμό ελεύθερων ριζών ή σε μεταβολικό κυτταρικό θάνατο

(Nelson KB, and Willoughby RE. 2000, Back SA, et al 2001, Foster Barber A, et al, 2001). Επιπλέον, ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου είναι πιο ευαίσθητες στις βλάβες από άλλες. Για παράδειγμα, η διακυμάνση στην αιματική παροχή και οι ιδιαίτερες μεταβολικές απαιτήσεις σε ορισμένες περιοχές αυξάνουν την ευαισθησία τους απέναντι σε μία πιθανή περίπτωση υποξίας λόγω βακτηριακής ή ιογενούς μόλυνσης του εμβρύου, εμβρυϊκή παραγωγή κυτοκινών, (Back SA, et al 2001, Foster Barber A, et al, 2001) ή μητρική μόλυνση ή χοριοαμνιονίτιδα. (Gaudet LM. and Smith GN. 2001) Η «εκλεκτική ευπάθεια» στη περίπτωση φλεγμονής των εγκεφαλικών κοιλιών εμφανίζεται μεταξύ 26<sup>ης</sup> εβδομάδας και 34<sup>ης</sup> εβδομάδας της κύησης με πιθανή εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης (Back SA, et al 2001). Ομοίως, οι μοναδικές μεταβολικές απαιτήσεις των βασικών γαγγλίων στο έμβρυο μεταξύ 38<sup>ης</sup> και 40<sup>ης</sup> εβδομάδας δημιουργούν μία «εκλεκτική ευπάθεια» που μπορεί να οδηγήσει στη εμφάνιση δυστονίας ή κινητικών διαταραχών. Η εμβρυϊκή παραγωγή κυτοκινών μπορεί να βλάψει τους νευρώνες, τα ολιγοδενδροκύτταρα καθώς και τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και να οδηγήσει σε ενδοκοιλιακή αιμορραγία. (Foster Barber A, et al, 2001)

Η βλάβη των κινητικών νευρών έχει επιπτώσεις στο κινητικό έλεγχο, μειώνεται ο αριθμός των αποτελεσματικών κινητικών μονάδων, και παρατηρείται διαταραχή στο μυϊκό έλεγχο και αδυναμία. Ταυτόχρονα, με την απώλεια των κατιόντων συστημάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος αυξάνεται η διεγερσιμότητα των γάμμα και άλφα νευρώνων, παράγοντας σπαστικότητα, (Goldstein EM, 2001) που έχει οριστεί ως μία ταχυ-εξαρτώμενη αντίσταση του μυός στη διάταση του (Sanger TD, et al 2003) ή ως μία υπερβολική ακούσια δραστηριότητα του μυός που συνδέεται με τη παράλυση του κινητικού νευρώνα ή με σύνδρομο (Flett PJ, 2003). Η καταστολή της σπαστικότητας επιτρέπει σε πολλούς ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση να χρησιμοποιούν πιο αποτελεσματικά και λειτουργικότερα τον έλεγχο στο βαθμό που διαθέτουν (Flett PJ, 2003). Η σπαστικότητα που συνδέεται με την εγκεφαλική παράλυση μπορεί να οδηγήσει σε μυοσκελετικές επιπλοκές όπως είναι οι συσπάσεις, πόνος και το υπερξάρθρωμα (Flett PJ, 2003). Οι αρχικές ή οι δευτερογενείς ανωμαλίες στο νωτιαίο μυελό μπορούν να αυξήσουν την σπαστικότητα, και η περιφερειακή αλγοαισθητικότητα (nonciception) μπορεί επίσης να επιδεινωθεί. Βλάβη του εξωπυραμιδικού συστήματος οδηγεί σε κινητικές διαταραχές όπως αθέτωση, χορεία, δυστονία ή ακαμψία. Τελικά, οι κλινικές εκδηλώσεις των νευρολογικών βλαβών εξαρτώνται από τον τύπο της βλάβης του

κεντρικού νευρικού συστήματος, από τη τοπογραφική θέση της αμετάκλητης βλάβης, και τη δυνατότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος να προσαρμοστεί και να αναδιοργανωθεί μετά από την προσβολή του. Στη διπληγία οι διαταραχές της κίνησης εμφανίζονται μετά από υπερχολερυθριναιμία και μετά από τον τραυματισμό των βασικών γαγγλίων. Η ημιπληγία συνδέεται με την προσβολή του ενός μόνο ημισφαιρίου του εγκεφάλου στις περισσότερες περιπτώσεις (Fedrizzi E, et al 2003). Η τετραπληγία συνδέεται με διάχυτες προσβολές του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι ταξινομήσεις της εγκεφαλικής παράλυσης είναι βασισμένες σε: παραμόρφωση ή ανωμαλία (σπαστικότητα, δυσκινησία, αταξία, μικτά) (Ingram TS. 1984), ανατομική διανομή της παραμόρφωσης ή της ανωμαλίας (ημιπληγία, μονοπληγία, διπληγία, τετραπληγία) (Bleck E, 1987) ή στη τοπογραφική θέση της βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος (εγκεφαλικό στέλεχος, φλοιός, πυραμιδικό, εξωπυραμιδικό σύστημα κ.α.). Κινητικές διαταραχές όπως δυστονία, αθέτωση, χορεία είναι κοινές στην εγκεφαλική παράλυση, η ακαμψία είναι σπάνια. Οι δυναμικές παραμορφώσεις και οι κινητικές διαταραχές μπορεί να οξυνθούν κατά τη διάρκεια της βάδισης ή άλλων δραστηριοτήτων.

Ο σπαστικός (υπερτονικός) κινητικός τύπος είναι ο πιο κοινός τύπος της εγκεφαλικής παράλυσης (CP), που περιλαμβάνει περίπου το 80% από όλες τις αναφερθείσες περιπτώσεις (Graham HK, 2000). Η σπαστικότητα σε αυτήν την περίπτωση θεωρείται ως μία κινητική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αύξηση του μυϊκού τόνου (εξαρτώμενη της ταχύτητας της κίνησης) με μεγιστοποιημένα τα τενόντια αντανακλαστικά ως αποτέλεσμα της ερεθιστικότητας του διατατικού αντανακλαστικού (Lance JW, 1980, Morris S. 2002). Ο μυϊκός τόνος είναι η αίσθηση της αντίστασης που αντιμετωπίζεται όταν κινητοποιείται παθητικά μία άρθρωση μέσα στο εύρος τροχιάς της κίνησης (Lance JW. and McLeod JG.1981). Η σπαστικότητα και ο μυϊκός τόνος είναι σημαντικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα της εγκεφαλικής παράλυσης καθώς συμβάλλουν στην απώλεια μέρους της λειτουργικότητας και μείωσης της μυϊκής ανάπτυξης (Dunne JW., et al 1995).

## 1.5 Διάγνωση

Η διάγνωση της εγκεφαλικής παράλυσης απαιτεί ένα πλήρες ιστορικό, μία φυσική εξέταση, καθώς και διάφορες βοηθητικές μετρήσεις και αξιολογήσεις. Το

ιστορικό πρέπει να περιλαμβάνει έναν λεπτομερή απολογισμό της κήσης και των περιγεννητικών σταδίων. Εκτός από μία γενική φυσική αξιολόγηση, η εξέταση πρέπει να αξιολογήσει τη στάση του σώματος (πύελος και την ευθυγράμμιση των κάτω άκρων κατά τη διάρκεια της στάσης), τη νωτιαία συνέχεια, το βηματισμό, το εύρος τροχιάς της κίνησης των αρθρώσεων κατά την ενεργητική και παθητική κίνηση, την ευαισθησία, τη μυϊκή ισχύ, το μυϊκό τόνο (σπαστικότητα), το τύπο και την έκταση των κινητικών διαταραχών, και τη παρουσία πιθανόν παραμορφώσεων των άκρων (Flett PJ, 2003).

Η κρανιακή υπερηχογραφία, η μαγνητική τομογραφία, η αξονική τομογραφία καθώς και άλλες εξειδικευμένες εξετάσεις χρησιμοποιούνται για να αξιολογήσουν την έκταση της προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αυτήν την περίοδο μία λειτουργική μαγνητική τομογραφία και μία διακρανιακή μαγνητική διέγερση χρησιμοποιούνται μόνο για ερευνητικούς λόγους σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση. Εντούτοις, αυτές οι εξετάσεις μπορεί να είναι χρήσιμες για τη διάγνωση και τη πρόγνωση στο μέλλον.

Οι μορφές της σπαστικότητας με την επακόλουθη μυϊκή ανισορροπία γύρω από τις αρθρώσεις κατά τη διάρκεια του χρόνου μπορούν οδηγήσουν σε συρρίκνωση και βράχυνση της μυοτενόντιας ένωσης, σύγκλιση των αρθρώσεων, παραμόρφωση των οστών και υπερξάρθρωμα ή εξάρθρωμα των αρθρώσεων (Flett PJ, 2003). Οι δυναμικές παραμορφώσεις και οι κινητικές διαταραχές τονίζονται κατά τη διάρκεια της βάδισης ή κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων, σε πολλές περιπτώσεις. Οι πιο κοινές στάσεις – θέσεις που παρατηρούνται στο άνω άκρο είναι εσωτερική στροφή του ώμου, κάμψη του αγκώνα, πρηνισμός του αντιβράχιου, κάμψη του καρπού, κάμψη των δακτύλων, και ο αντίχειρας εσωτερικά της παλάμης (Flett PJ, 2003). Στο κάτω άκρο παρατηρείται κάμψη και προσαγωγή του ισχίου, κάμψη του γόνατος, βλαισοϊπποποδία και κάμψη των δακτύλων είναι οι πιο κοινές θέσεις. Ορισμένες παραμορφώσεις συσχετίζονται χαρακτηριστικά με τη μυϊκή ανισορροπία συγκεκριμένων μυών, και άλλες συνδέονται πρώτιστα με υπερξάρθρωμα ή εξάρθρωμα ή παραμορφώσεις των οστών. Οι σπονδυλικές παραμορφώσεις περιλαμβάνουν σκολίωση, κύφωση και λόρδωση (Flett PJ, 2003).

### **1.6 Ταξινόμηση της εγκεφαλικής παράλυσης**

Ο προτεινόμενος αυτός ορισμός της εγκεφαλικής παράλυσης καλύπτει ένα ευρύ φάσμα κλινικών περιπτώσεων και βαθμών κινητικού περιορισμού. Επομένως



είναι χρήσιμο να ταξινομηθούν περαιτέρω σε κατηγορίες ή ομάδες. Οι σκοποί της ταξινόμησης περιλαμβάνουν (WHO, 2001):

1. Περιγραφή : παρέχει τέτοιου επιπέδου λεπτομέρειες για τον ασθενή με εγκεφαλική παράλυση, που σκιαγραφεί σαφώς τη φύση του προβλήματος και τη δριμύτητα του.
2. Πρόβλεψη : παρέχει πληροφορίες που πληροφορούν τον επαγγελματία υγείας για τις εν ενεργεία αλλά και τις μελλοντικές ανάγκες που είναι απαραίτητες για τον ασθενή με εγκεφαλική παράλυση.
3. Σύγκριση : παρέχει σαφής πληροφορίες επιτρέποντας λογικές συγκρίσεις μεταξύ μίας σειράς περιπτώσεων με εγκεφαλική παράλυση που συγκεντρώνονται σε διαφορετικά μέρη.
4. Αξιολόγηση της εξέλιξης : παρέχει πληροφορίες οι οποίες επιτρέπουν την σύγκριση της ίδιας περίπτωσης με εγκεφαλική παράλυση σε διαφορετικά χρονικά σημεία.

Η ποικιλία των κλινικών εικόνων που περιγράφονται στην εγκεφαλική παράλυση είναι : διπληγία (συμμετέχει το κάτω άκρο με ελαφρά επίδραση στα άνω άκρα), ημιπληγία (συμμετέχει το άνω και το κάτω άκρο της σύστοιχης πλευράς του σώματος), και τετραπληγία (συμμετέχουν και τα τέσσερα άκρα). Ο όρος διπλή ημιπληγία αναφέρεται σε αμφοτερόπλευρη συμμετοχή των άκρων , στην οποία όμως παρατηρείται μεγαλύτερη συμμετοχή των άνω άκρων σε σχέση μετά κάτω άκρα. Μερικοί επαγγελματίες υγείας χρησιμοποιούν αυτόν τον όρο σε περιπτώσεις ασύμμετρης συμμετοχής ή σε περιπτώσεις εμφάνισης μίας κυρίαρχης πλευράς. Κινητικές διαταραχές συνδέονται με την κλινική εικόνα, με αποτέλεσμα να παρατηρείται σπαστικότητα, ακαμψία, υποτονία , δυστονία (π.χ. αθέτωση) ή ένα συνδυασμό αυτών των διαταραχών (Dabney KW, et al 1997). Είναι προφανές ότι πρέπει να λαμβάνονται επιπλέον χαρακτηριστικά για την ταξινόμηση της εγκεφαλικής παράλυσης, για να συμβάλλουν στην ουσιαστική διαχείριση αυτής της διαταραχής.

## **1.7 Εργαλεία Αξιολόγησης**

Τα τελευταία χρόνια, ποικίλα λειτουργικά εργαλεία αξιολόγησης και κλίμακες αξιολόγησης της σχέσης μεταξύ της υγείας και της ποιότητας ζωής έχουν επικυρωθεί για την αξιολόγηση των ασθενών με εγκεφαλική παράλυση (Πίνακας 1).

### **1.7.1 Λειτουργικότητα**

Οι λειτουργικές ικανότητες μπορούν να αξιολογηθούν με τη χρήση βασικών ή άλλων πιο συγκεκριμένων λειτουργικών οργάνων. Τα βασικά λειτουργικά όργανα περιλαμβάνουν την παιδιατρική αξιολόγηση του δείκτη ανικανότητας (Feldman AB, et al 1990), και τη κλίμακα λειτουργικής ανεξαρτησίας των παιδιών (Msall ME, et al 1994). Υπάρχουν τρία όργανα για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας του άνω άκρου (DeMatteo C, et al 1992). Για παιδί με εγκεφαλική παράλυση, η κλίμακα αξιολόγησης της ολικής κινητικής απόδοσης και η παιδιατρική αξιολόγηση του δείκτη ανικανότητας θεωρούνται οι δύο καλύτερες κλίμακες αξιολόγησης επειδή είναι και πλήρης και ολοκληρωμένες και ελέγχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά της λειτουργικότητας (Ketelaar M, et al 1998).

### **1.7.2 Σπαστικότητα και κινητικές διαταραχές**

Η σπαστικότητα μπορεί να ποσοτικοποιηθεί ή να αναλυθεί αντικειμενικά με τη κλίμακα σπαστικότητας Ashworth (Ashworth B. 1964), με τη τροποποιημένη κλίμακα Ashworth (Bohannon RW. and Smith MB. 1987), και με την κλίμακα Tardieu (Tardieu G, et al 1954). Η κλίμακα δυστονίας Burke-Fahn-Marsden (Burke RE, et al 1985), και η κλίμακα δυστονίας Barry-Albright (Barry MJ, et al 1999) χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της δριμύτητας των κινητικών διαταραχών.

### **1.7.3 Σχέση υγείας και ποιότητας ζωής**

Η εκτίμηση της σχέσης μεταξύ της υγείας και της ποιότητας ζωής περιλαμβάνει τη λήψη της εικόνας του ίδιου του ασθενούς σχετικά με την κατάσταση της υγείας του. (Andresen EM. and Meyers AR. 2000) Για τα μικρά παιδιά με εγκεφαλική παράλυση οι φροντιστές υγείας μπορούν να χρησιμεύσουν ως πληρεξούσιοι για να παρέχουν σχετικές πληροφορίες για το παιδί. Η εκτίμηση της σχέσης αυτής περιλαμβάνει κλίμακες για τη φυσική λειτουργικότητα, τα ψυχολογικά ζητήματα, τη κοινωνική λειτουργικότητα, τη βλάβη – εξασθένιση, τα συμπτώματα, και την ανικανότητα (Andresen EM. and Meyers AR. 2000). Τα όργανα είναι γενικά, εξετάζοντας όλα τα μέρη της υγείας, ή της συγκεκριμένης ασθένειας,

επικεντρώνονται στα συμπτώματα και στη δυσλειτουργία που συνδέονται με την συγκεκριμένη διαταραχή (Wright JG, et al 1996). Τρία γενικά όργανα κατάλληλα για ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση είναι το ερωτηματολόγιο για την υγεία του παιδιού (CHQ) (Landgraf JM, et al 1996), το παιδιατρικό ερωτηματολόγιο για τη λειτουργικότητα του μυοσκελετικού συστήματος (Daltroy LH, et al 1998), και η παιδιατρική καταγραφή της ποιότητας ζωής των παιδιών (Peds QL 4.0) (Varni JW, et al 2001). Μέχρι σήμερα το ερωτηματολόγιο των φροντιστών υγείας είναι το μόνο ειδικό όργανο που έχει επικυρωθεί για τη χρήση του σε ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση (Schneider JW, et al 2001). Η λειτουργική κατάσταση της υγείας των ασθενών με εγκεφαλική παράλυση έχει αξιολογηθεί με το όργανο που ονομάζεται δείκτης αναγκαίας υγείας (Kennes J, et al 2002), που περιγράφει την κατάσταση της υγείας και τη σχετική με την υγεία ποιότητα ζωής (Furlong WJ, et al 2001).

Επιπλέον εργαλεία και κλίμακες για την αξιολόγηση του έλλειμματος, της δραστηριότητας, και της συμμετοχής, σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας για τη ταξινόμηση της λειτουργικότητας, της ανικανότητας και της υγείας, είναι κυρίως τα εξής (WHO, 2001) :

### **1.7.3 (α) Canadian Occupational Performance Measure.**

Η κλίμακα COPM (Law M, et al 1998) είναι ένα οικογενειακά-κεντροθετημένο εργαλείο που καθοδηγεί τους συμμετέχοντες να αναγνωρίσουν τις δυσκολίες και το βαθμό αυτοεξυπηρέτησης τους (self-care), τη παραγωγικότητα τους (στη περίπτωση των παιδιών, συνήθως στο σχολείο ή στο παιδικό σταθμό), και τις δραστηριότητες τους. Πέντε από τις σημαντικότερες περιοχές επιλέγονται και κατόπιν εκτιμώνται από τους συμμετέχοντες σε 2 κλίμακες: αντίληψη για την τρέχουσα απόδοση και την ικανοποίηση με την τρέχουσα απόδοση. Οι κλίμακες εκτίμησης είναι κλίμακες 10-βαθμών όπου αποτελέσματα πιο κοντά στη βαθμολογία των 10 βαθμών αναδεικνύουν καλύτερη απόδοση και αυξημένη ικανοποίηση. Αυτές οι εκτιμήσεις επαναληφθούν στους 3 και 6 μήνες για να καθορίσουν πιθανές αλλαγές στις αντιλήψεις των συμμετεχόντων. Η κλίμακα COPM, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί προηγουμένως σε έρευνα με παιδιά με εγκεφαλική παράλυση, έχει επαρκή ισχύει, άριστη αξιοπιστία στη δοκιμή-επανελέγχου (test-retest), και ανταπόκριση (Toomey M, et al 1995).

### **1.7.3 (β) Goal Attainment Scale.**

Η κλίμακα GAS χρησιμοποιείται ευρέως ως εξατομικευμένο μέτρο έκβασης των ιδιοτήτων-χαρακτηριστικών, όπου κανένα τυποποιημένο μέτρο δεν υπάρχει (Kiresuk TJ, et al 1994). Οι απαντήσεις στη κλίμακα COPM καθοδηγούν τους συμμετέχοντες να προσδιορίσουν μέχρι 5 λειτουργικούς στόχους που χρησιμοποιήθηκαν για τη κλίμακα GAS. Κάθε στόχος κυμαίνεται από -2 (τρέχον επίπεδο performance) μέσο 0 (επιθυμητή έκβαση) σε +2 (πολύ μεγαλύτερο επίπεδο από την αναμενόμενη έκβαση). Στους 3 και 6 μήνες, τα αποτελέσματα από το επίπεδο των επιτευγμένων στόχων αθροίζονται και μετατρέπονται σε T-αποτέλεσμα. Ένα T-αποτέλεσμα = 50, δείχνει ότι οι στόχοι είναι, κατά μέσον όρο, πραγματοποιημένοι. Οι παιδιατρικοί εργοθεραπευτές είναι εκπαιδευμένοι σε αυτή τη κλίμακα και την ολοκληρώνουν (GAS) σε συνεργασία με τις οικογένειες, ενισχύοντας κατά συνέπεια την αξιοπιστία της κλίμακας GAS (King GA, et al 1999).

### **1.7.3 (γ) Melbourne Assessment.**

Η αξιολόγηση της Μελβούρνης έχει δημιουργηθεί για να ποσοτικοποιεί την ποιότητα της λειτουργίας του άνω άκρου σε παιδιά ηλικίας από 5 έως 15 ετών με νευρολογικό έλλειμμα. Τα 16 στοιχεία της αξιολόγησης, εξετάζουν την προσέγγιση ενός αντικειμένου, το πιάσιμο του αντικειμένου, την απελευθέρωση του αντικειμένου, ή τους χειρισμούς. Η βαθμολόγηση γίνεται από μια μαγνητοταινία και βαθμολογείται το εύρος τροχιάς της κίνησης μίας άρθρωσης (ROM), η ακρίβεια της κίνησης, η άνεση της κίνησης, η επιδεξιότητα, η ταχύτητα, και ο συνεχής έλεγχος.

Η αξιοπιστία της δοκιμής-επανελέγχου (test-retest) είναι υψηλή. Υπάρχει προκαταρκτική υποστήριξη για την ευαισθησία της αξιολόγησης της Μελβούρνης στα παιδιά με επίκτητη εγκεφαλική προσβολή (Randall MJ, et al 1999).

### **1.7.3 (δ) Australian authorized adaptation of the CHQ.**

Η των 50 στοιχείων φόρμα πληρεξούσιας αναφοράς των γονέων του ερωτηματολογίου CHQ (PF50) (έχει επαρκή αξιοπιστία και ισχύει) και αποτελεί ένα μέτρο της λειτουργικής υγείας και ευημερίας παιδιών ηλικίας από 5 ετών και άνω (Waters E, et al 1999). Τα 50 στοιχεία είναι εξαπλωμένα σε 13 σχετικές με την υγεία κλίμακες συμπεριλαμβανομένης της σωματικής λειτουργίας, του σωματικού πόνου, της γενικής κατάστασης της υγείας, του αυτοσεβασμού, των κοινωνικών/φυσικών ρόλων, και της οικογενειακής συνοχής.

### **1.7.3 (ε) Modified Ashworth Scale (MAS).**

Η τροποποιημένη κλίμακα MAS είναι μία 6-βαθμών, κριτήριο - αναφορόμενη τακτική κλίμακα του μυϊκού τόνου που μετρά την αντίσταση κατά τη διάρκεια της παθητικής διάτασης των μυών. Το εύρος της βαθμολόγησης κυμαίνεται από 0 (καμία αύξηση στον μυϊκό τόνο) έως 4 (άκαμπτος) (περιλαμβάνει και μία βαθμολόγηση 1+) (Bohannon RW. and Smith MB. 1987). Ο μυϊκός τόνος των καμπτήρων του αγκώνα, των καμπτήρων του καρπού, και των πρηνιστών υπολογίζονται χρησιμοποιώντας τη τροποποιημένη κλίμακα MAS (Bohannon RW. and Smith MB. 1987).

### **1.7.3 (στ) Tardieu Scale.**

Η κλίμακα Tardieu (Boyd RN, Graham HK. 1999) βαθμολογεί την ποιότητα της αντίδραση του μυός στη παθητική διάταση και υπολογίζει το δυναμικό στοιχείο της σπαστικότητας των μυών. Το δυναμικό στοιχείο, καθορίζεται με την κίνηση μιας άρθρωσης όσο πιο γρήγορα γίνεται εντός της πλήρους τροχιάς της κίνησης, ενώ η γωνία όπου οι μύες συσπώνονται - πιάνονται, είναι το σημείο της τροχιάς όπου το τενόντιο αντανεκλαστικό αναδύεται. Η διαφορά μεταξύ της γωνίας εμφάνισης του τενόντιου αντανεκλαστικού και της πλήρους τροχιάς της παθητικής κίνησης (PROM) της άρθρωσης, απεικονίζει το πιθανό εύρος τροχιάς της κίνησης (ROM) που είναι διαθέσιμο εάν η σπαστικότητα θα μπορούσε να αμβλυθεί. Η ποιότητα της αντίδρασης των μυών εκτιμάται από 0 (καμία αντίσταση κατά τη διάρκεια της πορείας της παθητικής κίνησης) έως 5 (ακαμψία της άρθρωσης).

### **1.7.3 (ζ) Range of motion (ROM).**

Ενεργητική και παθητική κάμψη του ώμου και απαγωγή, έκταση αγκώνα, υπτιασμός του αντιβράχιου, και έκταση του καρπού και των δάχτυλων υπολογίζονται χρησιμοποιώντας ένα τυποποιημένο γωνιόμετρο (Glazier J, et al 1997).

## **1.8 Θεραπευτική διαχείριση της σπαστικότητας**

Η κλασσική συμβατική θεραπευτική διαχείριση της σπαστικότητας των άνω άκρων στα παιδιά με εγκεφαλική παράλυση συμπεριλαμβάνει τη χρήση νάρθηκα, παθητική διάταση, διευκόλυνση της στάσης και κινητοποίηση (π.χ. μέσω της εργοθεραπείας, φυσιοθεραπείας και της νευρο-αναπτυξιακής θεραπείας),

φαρμακευτική αγωγή και χειρουργική επέμβαση. Πολύ πρόσφατα, η χρήση της botulinum τοξίνη A (BtA) γινόταν ως προσθήκη σε αυτές τις θεραπευτικές τεχνικές σε μία προσπάθεια να μειωθεί ο μυϊκός τόνος και η σπαστικότητα, να αυξηθεί το εύρος τροχιάς της κίνησης και η βελτιώσει του επιπέδου λειτουργικότητας.

Η botulinum τοξίνη A (BtA) αποτελεί ένα ισχυρό νευρομυϊκό παραλυτικό παράγοντα ο οποίος παράγεται από το γένος αναερόβιων σπορογόνων βακτηριδίων της οικογένειας *Bacillaceae* (*Clostridium botulinum* = κλωστηρίδιο της αλλαντιάσεως). Η botulinum τοξίνη A (BtA) επιδρά στη νευρομυϊκή σύναψη με την παρεμπόδιση της απελευθέρωσης της ακετυλοχολίνης ως νευροδιαβιβαστική ουσία. Έγχυση botulinum τοξίνη A (BtA) σε επιλεγμένη μυϊκή ομάδα προκαλεί μία δόσοεξαρτώμενη χημικό απονεύρωση με συνέπεια τη μειωμένη μυϊκή δραστηριότητα. Η φαρμακολογική δράση της botulinum τοξίνης A (BtA) είναι προσωρινή καθώς η αναπτύξη των νέων νευρικών αποφυάδων των υπό θεραπεία νευρών, οδηγεί σε επανανεύρωση. Η λειτουργία του αρχικής νευρικής απόληξης αποκαθίσταται τελικά οδηγώντας στην αποκατάσταση της επηρεασθείσας μυϊκής ομάδας (DePaiva A., et al 1999). Κλινικά η απαραίτητη περίοδος χαλάρωσης εμφανίζεται να είναι από 12-16 εβδομάδες (Graham HK., 2000).

Ο στόχος της θεραπείας με botulinum τοξίνη A (BtA) είναι να παραχθεί εκλεκτική μυϊκή αδυναμία χρησιμοποιώντας τη μικρότερη πιθανή δόση botulinum τοξίνη A (BtA). Η μείωση της σπαστικότητας και ο τόνος των μυών συμβάλλουν θετικά και παρέχουν μια ευκαιρία βελτίωσης της αποτελεσματικότητας της χρήσης ναρθήκων και κηδεμόνων, ενισχύει και τις κινητικές δυνατότητες και τις λειτουργικές δεξιότητες - ικανότητες και καθυστερούν ενδεχομένως την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση. Η botulinum τοξίνη A (BtA) χρησιμοποιείται ως προσθήκη - συμπλήρωμα στη διαχείριση του άνω άκρου στα περισσότερα σημαντικά κέντρα αποκατάστασης που παρέχουν τις υπηρεσίες τους σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση.

Αν και η botulinum τοξίνη A (BtA) χρησιμοποιείται ως τμήμα της κλινικής πράξης, δεν υπάρχουν ξεκάθαρα αποδεικτικά στοιχεία ότι μειώνει τον μυϊκό τόνο και τη σπαστικότητα των μυών του άνω άκρου των παιδιών με εγκεφαλική παράλυση. Ούτε υπάρχουν στοιχεία που να επιβεβαιώνουν ότι η μείωση του μυϊκού τόνου και της σπαστικότητας μυών συμβάλλει στη βελτίωση της απόδοσης του άνω άκρου στις καθημερινές δραστηριότητες.

Επιπλέον, η χρήση της botulinum τοξίνη A (BtA) επί του παρόντος δεν διαθέτει άδεια εφαρμογής της για τη διαχείριση του άνω άκρου σε παιδιά με

εγκεφαλική παράλυση, σε χώρες όπως η Αυστραλία. Για τη χορήγηση αδειών, είναι απαραίτητο να παρασχεθούν στις κυβερνητικές αρχές στοιχεία από μεθοδολογικά αυστηρές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs) που αποδεικνύουν ότι η botulinum τοξίνη A (BtA) είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική παρέμβαση.

Αυτή η ανασκόπηση στοχεύει να αξιολογήσει τα υπάρχοντα στοιχεία τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (Randomized Controlled Trials : RCTs) στη χρήση από botulinum τοξίνη A (BtA) στο ανώτερο άκρο σε εγκεφαλική παράλυση προκειμένου να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα των εγχύσεων της botulinum τοξίνης A (BtA) σε μια σειρά προκαθορισμένων εκβάσεων, καθορισμένων από τη διεθνή ταξινόμηση της λειτουργικότητας, ανικανότητας, και υγείας (ICF) (WHO 2001).

Στο μέλλον, αυτές οι πληροφορίες μπορούν να είναι χρήσιμες στους κλινικούς ιατρούς και οι κυβερνητικές αντιπροσωπείες όχι μόνο να καθορίσουν τη χρήση των εγχύσεων της botulinum τοξίνης A (BtA) ως προσθήκη στη διαχείριση του άνω άκρου σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση, αλλά και στην υποβολή συστάσεων για μια ερευνητική ημερήσια διάταξη (agenda) για να εξασφαλίσει ότι η αξιολόγηση των εγχύσεων με botulinum τοξίνη A (BtA) είναι περιεκτική.

## **1.9 Αντικειμενικός σκοπός της συστηματικής ανασκόπησης (Objectives)**

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της botulinum τοξίνης τύπου A (BtA) ως προσθήκη της κλινικής πράξης στη διαχείριση του άνω άκρου σε παιδιά με το σπαστική εγκεφαλική παράλυση.

Η συστηματική ανασκόπηση θα πραγματοποιηθεί με την αξιολόγηση των σχετικών μελετών ως προς τη μεθοδολογία τους και την εσωτερική τους εγκυρότητα, με στόχο, η ανασκόπηση να αποτελέσει εφελκυστικό μελλοντικών προσπαθειών.

### **1.9.1 Ερευνητικά ερωτήματα**

Είναι έγκυρες οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί για την έγχυση botulinum τοξίνης A (BtA), για τη βελτίωση της λειτουργικότητας του άνω άκρου σε παιδιά με σπαστική εγκεφαλική παράλυση, σε συνδυασμό ή όχι με εργοθεραπεία

Είναι έγκυρες οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της botulinum τοξίνης A (BtA) σε αντιπαράθεση με άλλους

τύπους θεραπειών (συμπεριλαμβανομένης καμίας θεραπείας – παρέμβασης ή ψευδοφαρμάκου – placebo);

Έχει καθοριστεί η ενδεδειγμένη δόση botulinum τοξίνης A (BtA) για τη μεγιστοποίηση της λειτουργικότητας των άνω άκρων σε παιδιά με σπαστικότητα στα άνω άκρα;

Είναι αποτελεσματική και απαραίτητη η έγχυση δόση botulinum τοξίνης A (BtA) στη διαχείριση της σπαστικότητας σε παιδιά με σπαστική εγκεφαλική παράλυση;



## 2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

### 2.1 Μεθοδολογία

Ο προβληματισμός και η μεθοδολογία που εφαρμόστηκε για να απαντήσει τα ερευνητικά ερωτήματα που τέθηκαν προηγουμένως ήταν η εξής :

- ❖ Αρχικά οριστικοποιήθηκε ο τίτλος της ανασκόπησης και ο βασικός στόχος της μελέτης αυτής.
- ❖ Το σχηματισμό του κατάλληλου αλγορίθμου.
- ❖ Την αναζήτηση και τον εντοπισμό των κατάλληλων μελετών με βάση τον καθορισμένο αλγόριθμο μέσα από κάποιες βάσεις δεδομένων.
- ❖ Μετά τον εντοπισμό των απαραίτητων μελετών, εφαρμόζοντας κάποια όρια (limits), και την μελέτη των περιλήψεων τους ή ακόμα και των τίτλων τους.
- ❖ Στη συνέχεια τη μελέτη των κατάλληλων μελετών μέσα από πλήρη κείμενα.
- ❖ Εν συνεχεία την οριστική επιλογή των μελετών που θα αποτελέσουν το υλικό της ανασκόπησης. Η οριστική επιλογή θα γίνει με βάση τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού.
- ❖ Τέλος, την ανάλυση των εκβάσεων των μελετών, με απώτερο σκοπό την εξαγωγή συμπερασμάτων για την πιθανή απάντηση των ερευνητικών ερωτημάτων.

### 2.2 Στρατηγική αναζήτησης της αρθρογραφίας (αλγόριθμος αναζήτησης)

Η στρατηγική αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων της Pubmed (Medline). Οι όροι (λέξεις-κλειδιά – keywords) στους οποίους βασίστηκε η αναζήτηση ήταν :

- ❖ εγκεφαλική παράλυση (cerebral palsy)
- ❖ σπαστικότητα (spasticity)
- ❖ τοξίνη τύπου A (botulinum toxin type A)
- ❖ ημιπληγία – τετραπληγία (hemiplegia – quadriplegia)

Με βάση τις λέξεις-κλειδιά (keywords) διαμορφώθηκε ο τελικός **αλγόριθμος αναζήτησης** στις 20/7/08 που ήταν :

("Cerebral Palsy"[Mesh]) AND ("Botulinum Toxin Type A"[Mesh] OR "Botulinum Toxins"[Mesh]) AND ("Muscle Spasticity"[Mesh] OR "Quadriplegia"[Mesh] OR "Hemiplegia"[Mesh]) AND ("Upper extremity"[Mesh] OR "Upper limb"[Mesh])

Αυτός ο αλγόριθμος αναζήτησης μέχρι και την 20/7/08 κατέληγε στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων της Pubmed (Medline) να αποδίδει **1217 άρθρα** στο σύνολο εκ των οποίων 97 ανασκοπήσεις με τον όρο αναζήτησης να βρίσκεται οπουδήποτε μέσα στο άρθρο [All fields (AF)]. Τα ίδια αποτελέσματα αποδόθηκαν και με τη χρήση του όρου να βρίσκεται μέσα στον τίτλο ή στην περίληψη ή μόνο στον τίτλο [Title/Abstract (T/A) or Title]. Εφαρμόζοντας τον επιθυμητό περιορισμό (limits) για την τελική επιλογή των άρθρων, δηλαδή τα άρθρα να είναι γραμμένα στη αγγλική ή στη ελληνική γλώσσα, το αποτέλεσμα της αναζήτησης ήταν **1173 άρθρα** εκ των οποίων τα 80 ήταν ανασκοπήσεις. Με την εφαρμογή περαιτέρω περιορισμών (limits) δηλαδή ο τύπος των μελετών να είναι μόνο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs) και οι συμμετέχοντες στις μελέτες να είναι μόνο παιδιά (ηλικία από 0 – 18 ετών) το αποτέλεσμα της αναζήτησης ήταν **68 άρθρα**. Με την ολοκλήρωση της ανάγνωσης των **68 άρθρων** σε επίπεδο τίτλου/περίληψης, επιλέχθηκαν **16 άρθρα** για περαιτέρω έλεγχο. Η τελική επιλογή των κατάλληλων μελετών, για τη παρούσα μελέτη, έγινε σε επίπεδο ανάγνωσης πλήρους κειμένου. Το τελικό αποτέλεσμα της αναζήτησης των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής και μετά από μία λεπτομερή μελέτη και αξιολόγηση αυτών (των μελετών) ήταν **8 άρθρα** (Διάγραμμα 1 - Παράρτημα).

Πρέπει να αναφερθεί ότι καθ'όλη τη διάρκεια της διαδικασίας αναζήτησης των κατάλληλων μελετών, δεν εφαρμόστηκε κανένας χρονικός περιορισμός ως προς την χρονολογία δημοσίευσης των μελετών.

## **2.3 Κριτήρια επιλογής των μελετών – Κριτήρια αποκλεισμού**

### **Κριτήρια επιλογής**

#### **Τύποι μελετών**

Όλες οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs) που συγκρίνουν την ενδομυϊκή έγχυση botulinum τοξίνης A (BtA) στο άνω άκρο των παιδιών με σπαστική εγκεφαλική παράλυση σε αντιπαράθεση με άλλους τύπους θεραπειών (συμπεριλαμβανομένης καμίας παρέμβασης ή ψευδοφαρμάκου – placebo).

### **Τύποι συμμετεχόντων**

Οι συμμετέχοντες πρέπει να είναι ηλικίας μεταξύ 0 και 18 ετών που χρειάζονται παρέμβαση και θεραπεία της σπαστικότητας του άνω άκρου και του μυϊκού τόνου δευτερογενώς στην εγκεφαλική παράλυση.

Τα παιδιά είχαν διαγνωσμένη σπαστική εγκεφαλική παράλυση με κλινική εικόνα ημιπληγίας.

### **Τύποι παρεμβάσεων**

Σύγκριση των ενδομυϊκών εγχύσεων botulinum τοξίνης A (BtA) οποιασδήποτε δόσεως, σε οποιαδήποτε μυϊκή ομάδα του άνω άκρου με ψευδοφάρμακο (placebo), χωρίς θεραπεία ή με άλλες παρεμβάσεις (μη επεμβατικές).

### **Γλωσσικός περιορισμός**

Ο γλωσσικός περιορισμός που εφαρμόστηκε κατά την αναζήτηση των κατάλληλων μελετών για την πραγμάτωση της παρούσας μελέτης ήταν ότι οι μελέτες θα έπρεπε να έχουν εκδοθεί στην αγγλική ή ελληνική γλώσσα.

### **Χρονικός περιορισμός**

Δεν εφαρμόστηκε κανένας χρονικός περιορισμός κατά τη διαδικασία αναζήτησης των μελετών. Η χρονική περίοδος που καλύπτεται χρονικά από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων Pubmed για το συγκεκριμένο θέμα είναι από 1993 έως το 2008.

### **Κριτήρια αποκλεισμού**

#### **Τύπου μελετών**

Μελέτες που ήταν δευτερογενείς δημοσιεύσεις (π.χ. ανασκοπήσεις, μετα-ανασκοπήσεις, συνέδρια – σεμινάρια, κατευθυντήριες σημειώσεις κ.α.)

Μελέτες στις οποίες οι συμμετέχοντες είχαν δεχθεί σε χρονικό διάστημα  $\leq 1$  έτος την έγχυση botulinum τοξίνης A (BtA), πριν από την έναρξη της κάθε ανασκοπούμενης μελέτης. Δηλαδή είχε γίνει προσπάθεια αντιμετώπισης της σπαστικότητας στο παρελθόν αλλά ανεπιτυχώς.

### **Τύποι συμμετεχόντων**

Μελέτες στις οποίες ορισμένοι απο τους συμμετέχοντες είχαν ηλικία άνω των 18 ετών που χρειάζονταν θεραπεία της σπαστικότητας που εμφάνιζαν λόγω εγκεφαλικής παράλυσης ή οποιασδήποτε άλλης παθολογικής κατάστασης.

Συμμετέχοντες στους οποίους δεν είχε διαγνωσθή σπαστική εγκεφαλική παράλυση π.χ. ημιπάρεση.

### **Τύποι παρεμβάσεων**

Μελέτες που σύγκριναν την ενδομυϊκή έγχυση botulinum τοξίνης A (BtA) οποιασδήποτε δόσεως, σε οποιαδήποτε μυϊκή ομάδα του άνω άκρου με κάθε είδους επεμβατική παρέμβαση όπως χειρουργική κ.α.

## **2.4 Αποτελέσματα αναζήτησης – Υλικό**

Με την ολοκλήρωση της ανάγνωσης των **68 άρθρων** σε επίπεδο τίτλου/περίληψης, επιλέχθηκαν **16 άρθρα** για περαιτέρω έλεγχο. Μετά την ανάγνωση του πλήρους κειμένου των **16 άρθρων** και με βάση τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού καταλήξαμε στην επιλογή των **8 άρθρων**. Τα άρθρα αυτά πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής και μπορούσαν να δώσουν μία πιθανή απάντηση στα ερευνητικά ερωτήματα που είχαν τεθεί.

Οι οκτώ μελέτες που ανασκοπήθηκαν για την πραγμάτωση της παρούσας μελέτης και υλοποίησης της προσπάθειας απάντησης των ερευνητικών ερωτημάτων ήταν οι εξής (Πίνακας 2) :

❖ Lowe K, Novak I, Cusick A.

Repeat injection of botulinum toxin A is safe and effective for upper limb movement and function in children with cerebral palsy.

Dev Med Child Neurol. 2007 Nov : 49(11):823-829.

❖ Rameckers EA, Speth LA, Duysens J, Vles JS, Smits-Engelsman BC.

Kinematic aiming task: measuring functional changes in hand and arm movements after botulinum toxin-A injections in children with spastic hemiplegia.

Am J Phys Med Rehabil. 2007 Jul : 86(7):538-547.

- ❖ Kawamura A, Campbell K, Lam-Damji S, Fehlings D.  
A randomized controlled trial comparing botulinum toxin A dosage in the upper extremity of children with spasticity.  
Dev Med Child Neurol. 2007 May : 49(5):331-337.
  
- ❖ Russo RN, Crotty M, Miller MD, Murchland S, Flett P, Haan E.  
Upper-limb botulinum toxin A injection and occupational therapy in children with hemiplegic cerebral palsy identified from a population register: a single-blind, randomized, controlled trial.  
Pediatrics. 2007 May : 119(5):e1149-1158. Epub 2007 Apr 23.
  
- ❖ Wallen M, O'Flaherty SJ, Waugh MC.  
Functional outcomes of intramuscular botulinum toxin type a and occupational therapy in the upper limbs of children with cerebral palsy: a randomized controlled trial.  
Arch Phys Med Rehabil. 2007 Jan : 88(1):1-10.
  
- ❖ Lowe K, Novak I, Cusick A.  
Low-dose/high-concentration localized botulinum toxin A improves upper limb movement and function in children with hemiplegic cerebral palsy.  
Dev Med Child Neurol. 2006 Mar : 48(3):170-175.
  
- ❖ Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C.  
Botulinum toxin type A injections in the spastic upper extremity of children with hemiplegia: child characteristics that predict a positive outcome.  
Eur J Neurol. 2001 Nov : 8 Suppl 5:145-149.
  
- ❖ Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C.  
An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy.  
J Pediatr. 2000 Sep : 137(3):331-337.

## 2.5 Ποιότητα μεθοδολογίας

Αξιολογήθηκε η μεθοδολογική ποιότητα και εσωτερική εγκυρότητα των συμπεριλαμβανόμενων μελετών. Η ποιότητα βασίστηκε στη μέθοδο που περιγράφηκε από τον Schulz (Schulz KF, et al 1995) και εξετάζει τα ακόλουθα κριτήρια: τυχαιοποίηση, απόκρυψη της κατανομής των συμμετεχόντων στις ομάδες, ανάλυση με πρόθεση – σκοπό τη θεραπεία, και «τυφλή» μελέτη. Επίσης εξετάστηκαν και άλλοι παράγοντες που περιλαμβάνουν την εσωτερική εγκυρότητα.

Υπήρξαν αριθμητικά αποτελέσματα των μελετών από κοινού όπως και ομοιογένεια των ομάδων συμμετοχής μεταξύ των συμπεριλαμβανόμενων μελετών που θα μπορούσαν να συνδυαστούν για μια πιθανή ποσοτική ανάλυση των μελετών (μετα-ανάλυση).

Υψηλής ποιότητας μελέτες ορίζονται εκείνες οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες έρευνες (RCT's) που πληρούν τουλάχιστον 6 από τα κριτήρια της εσωτερικής εγκυρότητας, τα οποία είναι τα εξής (Schulz KF, et al 1995):

1. α) Μέθοδος τυχαιοποίησης  
β) Απόκρυψη της εντόπισης των θεραπειών (concealment of treatment allocation)
2. Απόσυρση/Δείκτης απόσυρσης
3. Απουσία ή ισότιμη κατανομή παράλληλων παρεμβάσεων
4. Έλλειψη επίγνωσης των ασθενών σχετικά με τις υπό εξέταση παρεμβάσεις (blinding of patients)
5. Έλλειψη επίγνωσης των παρατηρητών σχετικά με τις υπό εξέταση παρεμβάσεις (blinding of observer)
6. Ανάλυση με βάση την αρχική θεραπευτική πρόθεση (intention to treat analysis)
7. Ομοιογένεια στα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων πριν τη διεξαγωγή των παρεμβάσεων
8. Ικανοποιητικό χρονικό διάστημα επανελέγχου
9. Έλλειψη επίγνωσης των ατόμων που εφαρμόζουν την θεραπεία σχετικά με τις υπό εξέταση παρεμβάσεις (blinding of care provider)
10. Συμμόρφωση στο πλάνο θεραπείας (compliance)

\*Στα παραρτήματα της παρούσας μελέτης αναφέρονται με λεπτομέρεια τα κριτήρια της εσωτερικής εγκυρότητας (Πίνακας 3).

### **3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

#### **3.1 Ανασκόπηση και αποτελέσματα των μελετών**

Οκτώ στο σύνολο μελέτες ικανοποιούσαν τα κριτήρια ένταξης οι οποίες περιγράφονται πλήρως στη συνέχεια, ενώ τα χαρακτηριστικά των εντασσόμενων μελετών τους παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 2. Η παράθεση των μελετών γίνεται με χρονολογική σειρά.

##### **3.1.1 Δοκιμασία Lowe K. et al 2007**

###### **Μέθοδος**

Πρόκειται για μία «τυφλή» ως προς τον εκτιμητή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη δύο ομάδων, βασισμένη στις κατευθυντήριες γραμμές των προτύπων της Consolidated Standards of Reporting Trials guidelines. Αυτή η μελέτη ερευνήσε εάν υπήρξε ή όχι κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στις κλινικές εκβάσεις σε νεαρά παιδιά με σπαστική ημιπληγική εγκεφαλική παράλυση, λαμβάνοντας ένα πρόγραμμα εργοθεραπείας, σε συνδυασμό με επαναλαμβανόμενες συνεδρίες έγχυσης botulinum τοξίνης A (BtA) κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 30 μηνών.

Η μελέτη ερευνήσε επίσης την επίπτωση των δυσμενών γεγονότων προερχόμενων από τις επαναλαμβανόμενες χρήσεις botulinum τοξίνης A (BtA) στα άνω άκρα σε παιδιά με σπαστική ημιπληγική εγκεφαλική παράλυση. Η έγχυση με botulinum τοξίνη A (BtA) έχει προηγουμένως προσδιοριστή ως ασφαλής θεραπεία με παρενέργειες στο άνω άκρο οι οποίες είναι ελάχιστες, μικρής έντασης και παροδικές, (Boyd RN, et al, 1999, Kawamura A, et al 2007) και εμφανίζονται συχνότερα σε εγχύσεις με υψηλές δόσεις. (Satila H, et al 2006)

Η μελέτη περιέλαβε όλους τους συμμετέχοντες από μια προγενέστερη (έξι μήνες) μελέτη (Lowe K, et al 2006), από την οποία συνεχίστηκε η συμμετοχή τους για επιπλέον 24 μήνες. Κατά τη διάρκεια της χρονικής αυτής παράτασης, επαναλαμβανόμενες εγχύσεις botulinum τοξίνης A (BtA) χορηγήθηκαν και στις δύο ομάδες. Η αρχική ομάδα παρέμβασης έλαβε τρεις συνεδρίες εγχύσεων (στη βασική γραμμή, στους 6 μήνες και στους 18 μήνες), ενώ η καθυστερημένη ομάδα παρέμβασης έλαβε δύο συνεδρίες εγχύσεων (στους 6 μήνες και στους 18 μήνες). Αυτό οδήγησε σε μία συνεχή παρατήρηση συνολικά 30 μηνών της επίδρασης

botulinum τοξίνης A (BtA) και της εργοθεραπείας. Η ενημερωμένη συγκατάθεση για τη συμμετοχή σε αυτή τη μελέτη λήφθηκε από τους γονείς των συμμετεχόντων, χρησιμοποιώντας εγκεκριμένα φύλλα πληροφοριών συμμετοχής της Επιτροπής Ηθικής της υγειονομικής υπηρεσίας της νοτιοανατολικής περιοχής του Σύδνεϋ, στην Αυστραλία.

Ένας ανεξάρτητος ανώτερος υπάλληλος χρησιμοποίησε τις παραγόμενες από υπολογιστή τυχαιοποιημένες ακολουθίες κατανομής, σε αριθμημένους σφραγισμένους φακέλους για να επιτύχει την τυχαιοποίηση. Οι συμμετέχοντες προσφέρθηκαν εθελοντικά από τις αγροτικές και μητροπολιτικές περιοχές. Για να προγραμματίσουν το ταξίδι και τη στέγαση, οι γονείς ενημερώθηκαν για την ομάδα τους πριν από τη λήψη των αποτελεσμάτων στη βασική γραμμή (baseline). Η ίδια η μελέτη διαχειρίστηκε το τρόπο κατανομής, ζητώντας από τις οικογένειες να μην ειπωθεί τίποτα στους εκτιμητές για την κατανομή τους, με τη χρησιμοποίηση τυποποιημένων παρατηρητικών αξιολογήσεων, με τις οποίες η απόδοση δεν θα μπορούσε να παραποιηθεί γνωρίζοντας εκ των προτέρων και λαμβάνοντας υπόψη τον τρόπο κατανομής.

### **Συμμετέχοντες**

Σαράντα δύο παιδιά (31 αγόρια, 11 κορίτσια, ηλικίας από 2 ετών μέχρι 8 ετών, με μέσο όρο ηλικία τα 4 χρόνια [SD 1χρόνος 7μήνες]) με διαγνωσμένη εγκεφαλική παράλυση και κλινική εικόνα ημιπληγίας (με επίπεδο I στη κλίμακα GMFCS) συμμετείχαν για 30 μήνες, συμπεριλαμβανομένους τους πρώτους 6 μήνες της αρχικής μελέτης (Lowe K, et al 2006).

Το μέγεθος του δείγματος για την μελέτη των 21 συμμετεχόντων ανά ομάδα υπολογίστηκε να έχει τουλάχιστον δύναμη 80% να ανιχνεύσει μια διαφορά 10 βαθμών στην ποιοτική δοκιμασία των δεξιοτήτων του άνω άκρου (QUEST) μεταξύ των ομάδων (δοκιμασία δύο πλευρών με σημαντικότητα 0,05) (Lowe K, et al 2006). Αυτά τα κριτήρια οδήγησαν σε μια ομοιογενή ομάδα 42 συμμετεχόντων, ηλικίας από 2 έως 8 ετών, με ημιπληγική σπαστική εγκεφαλική παράλυση και επίπεδο I στη κλίμακα GMFCS, με 21 παιδιά σε κάθε ομάδα τα οποία διατέθηκαν τυχαία.

Ο αριθμός των συμμετεχόντων που ολοκλήρωσαν τους 6 μήνες ήταν 42 (100%), τους 12 και 18 μήνες, 41 (97,6% υπήρξε μια εγκατάλειψη λόγω αδυναμία μετακίνησης από το εξωτερικό), τους 24 μήνες, 40 (95,2% υπήρξε μια εγκατάλειψη λόγω δυσκολιών μετακίνησης από αγροτική περιοχή, αρχική ομάδα παρεμβάσης



n=21, καθυστερημένη ομάδα παρέμβασης n=19) και τους 30 μήνες, 39 (92,9% ένα παιδί εγκατέλειψε λόγω τροποποίησης της ρύθμισης της γονεϊκής επιτήρησης, αρχική ομάδα παρέμβασης n=21, καθυστερημένη ομάδα παρέμβασης n=18).

## **Παρέμβαση**

### **Εργοθεραπεία**

Και οι δύο ομάδες έλαβαν το πρόγραμμα εργοθεραπείας σε όλη τη διάρκεια της μελέτης από τον ίδιο εργοθεραπευτή. Σε εξαμηνιαία διαστήματα, χρησιμοποιήθηκαν συνεντεύξεις για να αναπτύξουν ατομικά προγράμματα θεραπείας στο σπίτι ενώ χορηγήθηκε υποστήριξη στους γονείς για να τους βοηθήσει να εφαρμόσουν το πρόγραμμα με βάση το πρωτόκολλο (Novak I, et al 2007). Τα προγράμματα θεραπείας στο σπίτι στη παρούσα μελέτη επέφεραν τα ίδια στοιχεία με την προγενέστερη μελέτη (προ 6 μηνών): λειτουργική εκπαίδευση, κηδεμόνες, νάρθηκες, και κινητική εκμάθηση.

### **Έγχυση botulinum τοξίνης A (BtA)**

Το ηλεκτρομυογράφημα χρησιμοποιήθηκε για να αποκλείσει τη σύσπαση των μυών, για να βοηθήσει στον προσδιορισμό των σπαστικών μυών και για να προσδιορίσει τη διείσδυση στους μύες για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα τραυματισμού άλλων ιστών. Σε όλες τις περιπτώσεις, οι οδηγίες ηλεκτρομυογραφίας (Perotto AO, 1994) χρησιμοποιήθηκαν για να βοηθήσουν στον προσδιορισμό των περιοχών έγχυσης. Για να είναι όσο το δυνατόν πιο ακριβής ο προσδιορισμός του σωστού σημείου έγχυσης, η διέγερση χρησιμοποιήθηκε σε επίπεδα κατώτατων ορίων μέχρι να παρατηρηθεί κινητική απάντηση στο ερέθισμα. Η επιλογή των μυών για την έγχυση βασίστηκε στο βαθμό σπαστικότητας (τουλάχιστον 2 στη κλίμακα Ashworth), στην κατ' εκτίμηση επίδραση (θετική) στις λειτουργικές δυνατότητες, και στη γονεϊκή προτίμηση εάν η έγχυση botulinum τοξίνης A (BtA) ήταν αποτελεσματική.

Οι λεπτομέρειες για τις εγχύσεις για τη χρονική περίοδο των έξι μηνών ήταν: ο μέσος όρος του συνολικού αριθμού των μονάδων ανά κιλό βάρους σώματος ήταν 7,6 (SD = 0,52, ελάχιστη : 5,5, ανώτατη : 8,0) ο αριθμός των μονάδων ανά μυ ανά κιλό ανά έγχυση ήταν 1,5 (SD = 0,21, ελάχιστη : 0,5, ανώτατη : 1,9). Στους δεκαοκτώ μήνες ο μέσος όρος του συνολικού αριθμού των μονάδων ανά κιλό βάρους σώματος ήταν 7,4 (SD = 0,95, ελάχιστη : 3,9, ανώτατη : 8,7) και ο αριθμός των μονάδων ανά μυ ανά κιλό ανά έγχυση ήταν 1,5 (SD = 0,18, ελάχιστη : 0,7, ανώτατη : 2,1).

Ένα μείγμα τοπικής αναισθητικής κρέμας, ένυδρης χλωράλης, πεθιδίνης, δροπεριδόλης και μιδαζολάμης χρησιμοποιήθηκε σε διάφορους συνδυασμούς για να επίτευξη επαρκούς νάρκωση και αναλγησίας.

### **Δημογραφικά στοιχεία συμμετεχόντων**

Τα δημογραφικά στοιχεία, η λήψη ιστορικού, και η φυσική εξέταση πραγματοποιήθηκαν στη βασική γραμμή (baseline) της μελέτης. Όλα τα υπόλοιπα μέτρα διεξήχθησαν στη βασική γραμμή, στον 1 μήνα, στους 3, και 6 μήνες στην αρχική μελέτη ενώ επιπλέον διεξήχθησαν στη νέα μέλετη στους 7 μήνες , στους 9, στους 12, στους 15, στους 18, στους 19, στους 21, στους 24, στους 27, και στους 30 μήνες. Τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη αυτή ήταν : 1) η κλίμακα QUEST, ο έλεγχος για τη λαβή της άκρας χείρας και για την εκτέλεση μεμονωμένων κινήσεων υπολογίστηκε ο μέσος όρος για να παραχθεί ένα πιθανό συνολικό το αποτέλεσμα με μέγιστο το 100. (De Matteo C, et al 1992). Αυτό βαθμολογήθηκε «τυφλά» από δύο εκπαιδευμένους αξιολογητές με τη χρήση βίντεο. 2) Καναδικό μέτρο απόδοσης της εργοθεραπείας (Canadian Occupational Performance Measure : COPM) (Law M, et al 1994) που προορίζεται για παιδιατρική χρήση και βαθμολογείται από μία γονεϊκή έκθεση (το μέγιστο πιθανό αποτέλεσμα είναι 10 για την απόδοση και 10 για την ικανοποίηση), 3) Η κλίμακα παιδιατρικής αξιολόγησης της ανικανότητας (PEDI) (Haley M, et al 1992) η οποία βαθμολογείται από μία γονεϊκή έκθεση σχετικά με την αυτοεξυπηρέτηση και τις λειτουργικές δεξιότητες (συνολικό πιθανό αποτέλεσμα 73) και η υποστήριξη των φροντιστών στο επίπεδο της αυτοεξυπηρέτησης (μέγιστο αποτέλεσμα 40) (Boyd R, et al 2003). 4) Η κλίμακα επίτευξης στόχου (GAS) (Kiresuk TJ, et al 1994) χρησιμοποιήθηκε απο έναν γονέα και έναν θεραπευτή για να αξιολογήσει λειτουργικές αλλαγές καθώς και τις αλλαγές στο βαθμό συμμετοχής. Η κλίμακα Therapist GAS βαθμολογήθηκε από «τυφλούς» εκτιμητές με τη χρήση βίντεο (αποκλείοντας τις διαδικασίες ένδυσης και χρήσης τουαλέτας για ιδιωτικούς λόγους, οι οποίοι βαθμολογήθηκαν μέσω μίας γονεϊκής έκθεσης). Η κλίμακα Parent GAS βαθμολογήθηκε από δύο «τυφλούς» εργοθεραπευτές. 5) η κλίμακα Ashworth (Ashworth B, 1964) βαθμολογήθηκε από το κύριο ερευνητή της μελέτης για να μετρήσει τη σπαστικότητα των μυών μέσω των εκτιμήσεων με τη χρήση μίας κλίμακας μεταξύ 0 (κανονικός) και 5 (σφόδρος) χωρίς πιθανό συνολικό αποτέλεσμα.

Τα δυσμενή γεγονότα αξιολογήθηκαν από τον κύριο ερευνητή μέσα από τη συλλογή δεδομένων από τις γονεϊκές εκθέσεις και την εξέταση των ιατρικών αρχείων. Επίσης, ζητήθηκε από τις οικογένειες να ενημερώνουν τον κύριο ερευνητή της μελέτης για οποιαδήποτε δυσμενή γεγονότα εμφανίζονται κατά τη συλλογή των δεδομένων μεταξύ των συνεδριών. Η ασφάλεια αξιολογήθηκε με την καταγραφή και υποβολή έκθεσης στην επιτροπή της νοτιοανατολική υγειονομική υπηρεσία της περιοχής του Σύνδνεϋ (ημερομηνίες έναρξης και λήξης, δριμύτητα, συχνότητα, μέτρα που λαμβάνονται, και έκβαση).

### **Αποτελέσματα**

Η εκτιμώμενη δράση της θεραπείας ερμηνεύθηκε με 95 % διάστημα εμπιστοσύνης (CI) χρησιμοποιώντας δύο δοκιμασίες (two-tailed tests,  $p \leq 0.05$ ). Σε περίπτωση απώλειας δεδομένων τα στοιχεία μεταφέρονται από την τελευταία παρατήρηση που είχε πραγματοποιηθεί. Η επίπτωση και η φύση των δυσμενών γεγονότων αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας περιγραφική στατιστική.

Σε όλη τη μελέτη δεν υπήρξε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων στη χρήση των προγραμμάτων στο σπίτι (100% κάθε ομάδα), νάρθηκας (43% vs 41%,  $p=4,86$ ), ή κηδεμόνες σύσπασης ( $n=26$  vs  $n=23$ ,  $p=1,09$ ).

Σε ολόκληρη την δοκιμασία των 30 μηνών δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σχετικά με οποιοδήποτε μέτρο.

Η κλίμακα QUEST δεν παρουσίασε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων (μέσος όρος 45,5 vs 41,9, 95% CI 37,7–53,5: CI 32,5–51,4  $p=0,963$ ) και οι δύο ομάδες βελτιώθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου. Τα αποτελέσματα της κλίμακας Ashworth δεν επέδειξαν καμία σημαντική διαφορά : εκτείνοντες του αγκώνα ( $p=0,629$ ), πρηνιστές ( $p=0,153$ ), καμπτήρες καρπού ( $p=0,368$ ), καμπτήρες δάχτυλων ( $p=0,572$ ), προσαγωγός του αντίχειρα ( $p=0,200$ ), και αντίθεση του αντίχειρα ( $p=0,448$ ). Οι μέγιστες διαφορές αλλαγής της κλίμακας παρατηρήθηκαν στους 7 και 19 μήνες, παρουσιάζοντας ότι η botulinum τοξίνη A (BtA) εντοπίστηκε με ακρίβεια για την πραγμάτωση των επαναληπτικών εγχύσεων. Η κλίμακα Family GAS δεν παρουσίασε καμία διαφορά στους 24 μήνες ( $p=0,237$ ), οι ενδείξεις όλων των συμμετεχόντων σημείωσαν συνεχή πρόοδο προς τους οικογενειακούς στόχους. Το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε στη κλίμακα Therapist GAS, χωρίς κάποια σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων ( $p=0,957$ ), παρέχοντας συνεχή στοιχεία για την επίτευξη του στόχου του θεραπευτή. Και οι δύο ομάδες

παρουσίασαν βελτίωση στα αποτελέσματα απόδοσης και ικανοποίησης της κλίμακας COPM χωρίς κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων κατά τη διάρκεια της μελέτης: αποτελέσματα απόδοσης ( $p=0,315$ ) αποτελέσματα ικανοποίησης ( $p=0,560$ ). Επίσης καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των ομάδων στους 24 μήνες στη κλίμακα PEDI. Οι λειτουργικές δεξιότητες είχαν μέσο όρο 64,1/61,9, (95% CI  $p=0,499$ ) και τα αποτελέσματα των φροντιστών παροχής βοήθειας είχαν μέσο όρο 35,8:33,8, (95% CI  $p=0,352$ ), δείχνοντας τη συνεχή λειτουργική βελτίωση και τη μείωση της ανάγκης για γονεϊκή βοήθεια.

### **Παρατηρήσεις**

Όλες οι αναλύσεις καθορίστηκαν ενδεχομένως με μια προσέγγιση θεραπευτικής πρόθεσης (intention to treat approach)

Ένας βασικός περιορισμός της μελέτης αυτής ήταν ότι μόνο ο αξιολογητής ήταν «τυφλός» διότι και οι γονείς και το παιδί γνώριζαν εάν τους χορηγήθηκαν δύο ή τρεις εγχύσεις botulinum τοξίνης A (BtA), άρα και σε ποιά ομάδα ανήκαν. Πολλά από τα μέτρα (GAS, COPM, και PEDI) εμφανίστηκαν να έχουν οριακά αποτελέσματα, το οποίο δεν αποτελεί έκπληξη λαμβάνοντας υπόψη τους εξατομικευμένους στόχους που προσδιορίστηκαν κατά τους 6 πρώτους μήνες.

Υπήρξαν 55 δυσμενή γεγονότα κατά τη διάρκεια της μελέτης. Από αυτά τα περιστατικά, δύο ήταν σοβαρά (δυσλειτουργία μετακίνησης και επιληψία), οκτώ περιστατικά ήταν μέτρια, και τα υπόλοιπα ήπια. Κανένα περιστατικό δεν θεωρήθηκε να συγχέεται με τις εγχύσεις botulinum τοξίνης A (BtA).

### **Αξιολόγηση**

Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη **υψηλής** ποιότητας μίας και πληρή τα 9 από τα 10 συνολικά κριτήρια αξιολόγησης της εσωτερικής εγκυρότητας μίας μελέτης.

#### **3.1.2 Δοκιμασία Rameckers EA., et al 2007**

## Μέθοδος

Η κλινική τυχαιοποιημένη μελέτη παρέμβασης (Rameckers et al 2007) που πραγματοποιήθηκε σε νοσοκομείο της Ολλανδία στο τμήμα ιατρικής αποκατάστασης, αξιολόγησε τις λειτουργικές αλλαγές στην εκτέλεση των κινήσεων των άνω άκρων μετά από έγχυση botulinum τοξίνης A (BtA) σε παιδιά με το εγκεφαλική παράλυση και κλινική εικόνα σπαστικής ημιπληγίας. Η επανεκτίμηση (follow up) πραγματοποιήθηκε μέσα σε 4 εβδομάδες μετά από τις αρχικές μετρήσεις στην έναρξη της δοκιμασίας (baseline).

Για να εξετάσουμε τη κινηματική στόχευση αποστολών (KAT : Kinematic Aiming Tasks), υπολογίσανε τις αλλαγές τον τρόπο διαχείρισης του επηρεασθέντος άνω άκρου σε παιδιά με σπαστική ημιπληγία, πριν και μετά από την έγχυση botulinum τοξίνης A (BtA) στους μυς του καρπού και του αγκώνα, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Επίσης σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εξετάσουν ερωτήματα:

1. Πόσο παραγωγική είναι η κινηματική δυνατότητα στόχευσης ορισμένων στόχων – αποστολών στην ομάδα ελέγχου των παιδιών με εγκεφαλική παράλυση;
2. Τα αριθμητικά αποτελέσματα του KAT (Kinematic Aiming Tasks) σχετίζονται με τη σπαστικότητα όπως μετριοούνται με AS (Ashworth) και SRA (Stretch Restricted Angle), με το εύρος τροχίας της κίνησης, και με τη μέγιστη εκούσια συστολή (MVC : Maximum Voluntary Contraction);
3. Η μέγιστη εκούσια συστολή (MVC) των καμπτήρων των δάχτυλων μειώνεται στο εγχυόμενο άνω άκρο;
4. Εντοπίζονται αλλαγές μετά από την θεραπεία με botulinum τοξίνης A (BtA) με τη χρήση του KAT;

Για τη κατανομή των παιδιών, διαμορφώθηκαν δέκα ζευγάρια ασθενών τα οποία να ταιριάζουν όσο το δυνατόν περισσότερο στην ηλικία και στο βαθμό Zancolli. Ένα παιδί κάθε ζευγαριού διατέθηκε τυχαία, είτε στην ομάδα παρέμβασης είτε στην ομάδα ελέγχου, με την επιλογή ενός αδιαφανούς φακέλου, διορίζοντας το άλλο παιδί αυτόματα στην άλλη ομάδα. Το φύλο δεν ελήφθη υπόψιν στην διαδικασία διανομής των παιδιών.

## Συμμετέχοντες

Οι συμμετέχοντες αυτής της μελέτης είναι τα ίδια παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη (Speth LA., et al 2005), δηλαδή, 20 παιδιά με εγκεφαλική παράλυση (ηλικίας από 4 έως 16 ετών, μέσος όρος : 9,5 έτη) με διάγνωση κλινική εικόνα ημιπληγίας σύμφωνα με τη ταξινόμηση (Hagberg B., et al 1993) και τη λειτουργικότητα των άνω άκρων σύμφωνα με την ταξινόμηση Zancolli (μοντέλο I, IIα, ή IIβ). (Zancolli EA., Zancolli EJ. 1987)

Τα μοντέλα Zancolli διακρίνονται στα εξής :

Zancolli I: ενεργητική έκταση των δάχτυλων με λιγότερο από 20° μοίρες παλαμιαίας κάμψης του καρπού.

Zancolli IIα: ενεργητική έκταση των δάχτυλων με περισσότερους από 20° μοίρες παλαμιαίας κάμψης του καρπού και δυνατότητα ραχιαίας κάμψης του καρπού με το χέρι σε γροθιά, και

Zancolli IIβ: ενεργητική έκταση των δάχτυλων με περισσότερο από 20° μοίρες παλαμιαίας κάμψης του καρπού και καμία δυνατότητα ραχιαίας κάμψης του καρπού.

Η ομάδα παρέμβασης απαρτίζεται από δέκα παιδιά (n = 10) εκ των οποίων τα εννέα με δεξιά ημιπληγία και ένα με αριστερή ημιπληγία. Και η ομάδα ελέγχου αποτελείται από δέκα παιδιά (n = 10) εκ των οποίων τα τρία με δεξιά ημιπληγία και τα υπόλοιπα επτά με αριστερή ημιπληγία.

## **Παρέμβαση**

Κάθε παιδί εξετάστηκε δύο φορές. Πραγματοποιήθηκαν οι αρχικές μετρήσεις στην έναρξη της δοκιμασίας (baseline). Κατόπιν, μετά από ένα μήνα, κάθε παιδί εξετάστηκε πάλι. Για την ομάδα παρέμβασης αυτό σημαίνει ότι οι αρχικές μετρήσεις (baseline) ελήφθησαν περίπου 14 ημέρες πριν χορηγηθεί η botulinum τοξίνης A (BtA) στο κάθε παιδί, και η δεύτερη μέτρηση ελήφθη περίπου 14 ημέρες μετά από τη χορήγηση botulinum τοξίνης A (BtA).

Η εξέταση αποτελέστηκε από την αξιολόγηση της σπαστικότητας η οποία έγινε σε ύπτια θέση (AS και SRA), το εύρος τροχίας της ενεργητικής και της παθητικής κίνησης, μέγιστη εκούσια σύσπαση, οπτική καθοδήγηση των στοχευόμενων στόχων.

Ο μυϊκός τόνος του καρπού και του αγκώνα μετρήθηκαν με το εργαλείο πέντε βαθμών της κλίμακας Ashworth Scale (Ashworth B, 1964).

Η γωνία SRA (Stretch Restricted Angle) αξιολογήθηκε κινήτοποιώντας τον καρπό και τον αγκώνα όσο το δυνατόν γρηγορότερα (μέσα σε 1 δευτερόλεπτο) σε ολόκληρο το εύρος τροχιάς της κίνησης (Scholtes VA, et al 2005) Η γωνία SRA μετρήθηκε με τυποποιημένο χειροκίνητο γωνιόμετρο.

Το εύρος τροχιάς της ενεργητικής και της παθητικής κίνησης (PROM και AROM) της άρθρωσης του αγκώνα και του καρπού έγιναν σε καθιστή θέση, χρησιμοποιώντας το ίδιο γωνιόμετρο.

Μέγιστη εκούσια συστολή (MVC). Η μέγιστη εκούσια συστολή των καμπτήρων των δάχτυλων και του καρπού μετρήθηκε (σε newtons) σε έναν στόχο στον έπρεπε να εφαρμόσουν τη μέγιστη πίεση επάνω σε ένα υψηλής ποιότητας μοχλό πίεσης. Και στη συνέχεια η πίεση διαβιβάστηκε επάνω σε έναν μετατροπέα δύναμης.

Οι οπτικά καθοδηγούμενη δοκιμασία εκτίμησης της κινηματικής του άνω άκρου αποτελείται από δύο στόχους (KAT). Είναι δύο διαφορετικά είδη στόχων: ο *ιδιαίτερος στόχος* και ο *συνεχής στόχος*.

Ένας στόχος καλείται *ιδιαίτερος στόχος* και εστιάζεται στην ακρίβεια της απόδοσης. Αυτός ο στόχος αναμένεται να είναι ευαίσθητος στις προσαρμογές τις απαιτούμενης δύναμης. Μια οθόνη LCD (εικόνα 1 - Παράτημα), που μπορεί να καταγράφει τις συντεταγμένες  $\chi$  και  $\psi$  του κινούμενου αντικειμένου, τοποθετήθηκε σε οριζόντια θέση μπροστά από το παιδί. Οι συνθήκες της δοκιμασίας ήταν (α) μετακίνηση για 10cm σε στόχο 5cm (συνθήκη 1), (β) η μετακίνηση για 10cm σε στόχο 2,5cm (συνθήκη 2), (γ) η μετακίνηση για 20cm σε στόχο 5cm (συνθήκη 3) και (δ) η μετακίνηση για 20cm σε στόχο 2,5cm (συνθήκη 4).

Ο στόχος για τα παιδιά ήταν να τοποθετήσουν τη μαριονέτα (διάμετρος 2.5cm) ακριβώς στον κυκλικό στόχο (διάμετρος 2,5- ή 5cm) εκτελώντας ταυτόχρονα μια ουσιαστική κίνηση των άνω άκρων (10 ή 20 cm) πάνω σε μία ψηφιακή επιφάνεια. Η επιφάνεια της ψηφιακής συσκευής καταγραφής είναι από γυαλί, διευκολύνοντας την εκτέλεση των κινήσεων. Μετά την τοποθέτηση της μαριονέτας στη ψηφιακή συσκευή και στο σημείο έναρξης, ο ερευνητής πιέζει το κομβίο της έναρξης. Μετά από μία μεταβαλλόμενη περίοδο (0,5 – 1,5 sec), ένας ήχος ακούγεται και ο στόχος εμφανίζεται στη συσκευή. Με τη παρουσία του στόχου ξεκινάει και η δοκιμασία, όπου το παιδί πρέπει να κινηθεί γρήγορα και με ακρίβεια στον στόχο. Δέκα κινήσεις πραγματοποιούνται σε κάθε μία συνθήκη.

Ο δεύτερος στόχος, που καλείται *συνεχής στόχος*, εστιάζεται στην ταχύτητα εκτέλεσης της κίνησης, εντός είκοσι δευτερολέπτων, όσο το δυνατόν περισσότερες

κινήσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν μεταξύ των παρουσιαζόμενων στόχων υπό τις ίδιες τέσσερις προαναφερθείσες συνθήκες.

Μετά από τη τοποθέτηση της μαριονέτας στην αριστερή πλευρά της ψηφιακής συσκευής στην αρχική περιοχή, ο ερευνητής πιέζει το κουμπί έναρξης. Μετά από μια μεταβαλλόμενη περίοδο (0,5–1,5 sec), ένας τόνος ακούγεται, και ο σωστός στόχος εμφανίζεται στη συσκευή. Αυτό αποτελεί και την έναρξη της δοκιμασίας για μια σειρά πίσω-και-εμπρός κινήσεων μεταξύ δύο θέσεων. Επειδή η αρχική θέση είναι ακόμα ορατή, είναι δυνατόν να επιστρέψει στη θέση έναρξης μετά από την ολοκλήρωση της δοκιμασίας. Μετά από 20sec, ένα αυτοματοποιημένο ακουστικό σήμα διακοπής ηχεί. Οι συνθήκες της δοκιμασίας είναι ίδιες όπως στον ιδιαίτερο στόχο. Και οι δύο τύποι στόχων εκτελέστηκαν τυχαία, και μετά από κάθε στόχο, ακολουθούσε ένα διάλειμμα τουλάχιστον 2 λεπτών.

Όσον αφορά την δοσολογία της και την τεχνική της έγχυσης, η δόση της χορηγούμενης botulinum τοξίνης A (BtA) ήταν 2-3 μονάδες ανα κιλό βάρος σώματος (2-3U/kg) ανά μυ στο βραχιόνιο, 1-2 μονάδες ανα κιλό βάρος σώματος (1-2U/kg) ανά μυ στο αντιβράχιο, με μέγιστο όριο 50 μονάδες επί οποιουδήποτε σημείου έγχυσης, και με μια γενική μέγιστη δόση τις 400 μονάδες ανά συνολικό βάρος σώματος. (Graham HK, et al 2000)

### **Αποτελέσματα**

Καμία σημαντική διαφορά δεν βρέθηκε μεταξύ των ομάδων για οποιεσδήποτε από τις μεταβλητές στη έναρξης της δοκιμασίας (baseline).

Κανένας σημαντικός συσχετισμός δεν βρέθηκε μεταξύ των αποτελεσμάτων σπαστικότητας στη βασική γραμμή (SA και SRA) και των κινηματικών εκβάσεων στο KAT. Ένας πιθανός λόγος για αυτήν την έλλειψη συσχετισμού είναι ότι η αντίσταση αποτελείται και εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως είναι η σπαστικότητα, η ακαμψία των μυών, και οι συσπάσεις (Smeulders MJ, et al 2005).

Εντούτοις, σημαντικοί συσχετισμοί βρέθηκαν μεταξύ του εύρους τροχιάς της ενεργητικής κίνησης της άρθρωσης του καρπού κατά τη δοκιμασία της κινηματικής στόχευσης (KAT).

Μια σημαντική αλληλεπίδραση για το δείκτης απόδοσης (IP-E) μεταξύ στόχου, μεγέθους στόχων, της απόστασης, της ομάδας, και της συνεδρίας βρέθηκε ( $F = 6,09$ ,  $p < 0,03$ ), δείχνοντας ότι η απόδοση ήταν διαφορετική και για τις δύο ομάδες, και για τους στόχους, αλλά και για τις συνεδρίες.



Εμφανίζεται μία αύξηση του δείκτη απόδοσης στον συνεχή στόχο μετά από τη χορήγηση botulinum τοξίνης A (BtA) επειδή τα παιδιά ήταν ικανά να εκτελούν τις κινήσεις πολύ πιο γρήγορα. Μια μείωση του δείκτη απόδοσης εμφανίζεται μόνο στις πιο σύνθετες συνθήκες, όταν η ζήτηση ακρίβειας ήταν πολύ υψηλή. Γενικά, η απόδοση μετά από τη χορήγηση botulinum τοξίνης A (BtA) μειώθηκε στον ιδιαίτερο στόχο.

Τελικά, μόνο η ενεργητική τροχιά της άρθρωσης του καρπού παρουσίασε έναν θετικό συσχετισμό με τα αποτελέσματα της κινηματικής δοκιμασίας (KAT). Η botulinum τοξίνη A (BtA) φαίνεται να έχει μια άμεση, αντίστροφη επίδραση στο χρόνο εκτέλεσης της κίνησης (movement time), τελικό σημείο κλίμακωσης (end point spread), και στο δείκτη απόδοσης (IP-E) στους ιδιαίτερους στόχους, όταν απαιτείται υψηλή ακρίβεια και έλεγχος των κινήσεων. Αφ' ετέρου, υπάρχει μια θετική επίδραση στο χρόνο εκτέλεσης της κίνησης (movement time) και του δείκτη απόδοσης (IP-E) στους συνεχείς στόχους, όταν η ταχύτητα είναι σημαντική και απαιτείται λιγότερη ακρίβεια. Η μυϊκή δύναμη μειώθηκε αμέσως μετά από τη χορήγηση της botulinum τοξίνης A (BtA), παρουσιάζοντας την άμεση επίδραση της botulinum τοξίνης A (BtA).

### **Παρατηρήσεις**

Η ομάδα παρέμβασης και ελέγχου ήταν ομοιογενής. Δεν αναφέρεται καμία πληροφορία για να καθορίσει εάν η δοκιμασία είχε πρόθεση την θεραπεία ή απλά την λήψη μίας θεραπείας. (intention to treat or treatment received).

Τα παιδιά με λειτουργικότητα του άνω άκρου που βρίσκονται στο μοντέλο Zancolli III αποκλείστηκαν λόγω της ανικανότητάς τους να εκτείνουν τον καρπό και ενεργητικά να πιάσουν και να κρατήσουν ένα αντικείμενο με το επηρεασθέν χέρι. Κανένα παιδί με ασύμμετρη τετραπληγία ή διπληγία δεν περιλήφθηκε σε αυτήν την μελέτη.

### **Αξιολόγηση**

Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη **χαμηλής** ποιότητας μίας και πληρή μόλις 3 από τα 10 συνολικά κριτήρια αξιολόγησης της εσωτερικής εγκυρότητας μίας μελέτης.

### **3.1.3 Δοκιμασία Kawamura A. et al 2007**

#### **Μέθοδος**

Πραγματοποιήθηκε μια διπλή «τυφλή» (double-blind), τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή συγκρίνοντας μια χαμηλή δόση με μια υψηλή δόση της botulinum τοξίνης A (BtA) για να καθοριστεί ποιο καθεστώς δόσης μεγιστοποιεί τη λειτουργικότητα των άνω άκρων σε παιδιά με σπαστικότητα στα άνω άκρα.

Οι συμμετέχοντες, οι φροντιστές υγείας, και ο εργοθεραπευτής που λάμβαναν τις μετρήσεις όλων των εκβάσεων ήταν «τυφλοί» ως προς την διαδικασία εξέλιξης της μελέτης.

Οι εκβάσεις υπολογίστηκαν στη βασική γραμμή (baseline), στον 1 και στους 3 μήνες μετά από την έγχυση της botulinum τοξίνης A (BtA), και τα αποτελέσματα αναλύθηκαν με μια ανάλυση επαναλαμβάνω-μέτρων της ποικιλότητας (repeated-measures analysis of variance). Δεν υπήρξε καμία αποχώρηση συμμετέχοντα καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης της.

Η κλίμακα QUEST (DeMatteo C, et al 1992) χρησιμοποιήθηκε ως το αρχικό μέτρο εκτίμησης και αξιολόγησης. Πρόκειται για ένα ποσοτικό μέτρο αξιολόγησης της λειτουργικότητας του άνω άκρο σε τέσσερις συνθηκές : μεμονωμένες κινήσεις, λαβή σύλληψης, ανύψωση βάρους, και προστατευτική αντίδραση έκτασης. Το εύρος διακύμανσης των αποτελεσμάτων στην κλίμακα QUEST κυμαίνεται από το αρνητικό αποτέλεσμα, εάν όλα τα στοιχεία στάσης είναι άτυπα, έως 100.

Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα περιέλαβαν την παιδιατρική αξιολόγηση του επιπέδου ανικανότητας (Pediatric Evaluation of Disability Inventory, PEDI), λειτουργικές δεξιότητες (Functional Skills), το βαθμό αυτοεξυπηρέτησης (Self Care Domain) (Haley M, et al 1992), (το εύρος βαθμολόγησης της κλίμακας κυμαίνεται από 0 έως 100) για να παρέχει τις πληροφορίες για την απόδοση σε επίπεδο αυτοεξυπηρέτησης χειροκίνητο γωνιόμετρο (Stuberg WA, et al 1988) τροποποιημένες μετρήσεις με τη χρήση σφυγμομανόμετρου για την αξιολόγηση της δύναμη λαβής της άκρας χείρας (Helewa A, et al 1981) και χρήση της τροποποιημένης κλίμακας Ashworth (MAS) (Bohannon RW and Smith MB.1987). Η κλίμακα επίτευξης στόχους (Goal Attainment Scaling – GAS) (Kiresuk TJ, et al 1994) ολοκληρώθηκε με τη χρήση ενός εργοθεραπευτή και εστίασε στη λειτουργία

των χεριών καθώς επίσης και στο επίπεδο συμμετοχής. Οι στόχοι τέθηκαν στην έναρξη της δοκιμασίας (baseline) και επαναξιολογήθηκαν σε 3 μήνες.

Τα παιδιά και οι οικογένειες που ικανοποίησαν τα κριτήρια επιλογής προσεγγίστηκαν για τη συμμετοχή τους στη μελέτη και μετά την ενημέρωσή τους, δώσανε την συγκατάθεση τους. Η διαστρωμάτωση, η οποία βασίστηκε στο αποτέλεσμα της κλίμακας QUEST που ελήφθησαν στην αρχή της μελέτης (συνολικό αποτέλεσμα λιγότερο από 25 ή περισσότερο από 25) ολοκληρώθηκε για να εξασφαλίσει την ομαλή κατανομή των παιδιών μεταξύ των δύο ομάδων (ομοιογένεια). Η συμμετέχοντες ορίστηκαν είτε στην ομάδα χορήγησης χαμηλής δόσης είτε στην ομάδα χορήγησης υψηλής δόσης με τη χρησιμοποίηση ενός παραγόμενου από υπολογιστή καταλόγου τυχαιοποίησης που παρήχθησαν από ομάδα στατιστικών. Η εντολή χορηγήθηκε σε σφραγισμένους φακέλους στη νοσοκόμα που προετοιμάζε την έγχυση της botulinum τοξίνης Α (BtA) . Ο κώδικας αποκαλύφθηκε στους ερευνητές και τους συμμετέχοντες αφότου είχε ολοκληρωθεί η διαδικασία διανομής, η συλλογή των δεδομένων, και οι αναλύσεις αυτών.

### **Συμμετέχοντες**

Τριάντα εννιά παιδιά (22 αγόρια, 17 κορίτσια) (Ομάδα χαμηλών δόσεων n=18, ομάδας υψηλών δόσεων n= 21) ήταν επιλέξιμα εάν ήταν μεταξύ 2 ετών και 6 μηνών και 12 ετών (μέση ηλικία 6 ετών 2 μηνών (SD 2 έτη και 9 μήνες) και είχε διάγνωση σπαστικής ημιπληγία ή σπαστική τριπληγία (με το ένα άνω άκρο ανεπηρέαστο) ή εμφάνισε την εγκεφαλική βλάβη τουλάχιστον 2 έτη πριν από την συμμετοχή του στη δοκιμασία. Οι συμμετέχοντες ήταν επιλέξιμοι εάν είχαν ένα επαρκές εύρος τροχιάς της κίνησης στον επηρεασθέν βραχίονα (20° παθητική έκταση της άρθρωσης του καρπού από την ουδέτερη θέση της άρθρωσης, με τα δάχτυλα σε έκταση, υπτιασμός του αντιβράχιου 30° από τη ουδέτερη θέση, έκταση του αγκώνα σε 170°), τουλάχιστον μέτρια σπαστικότητα (τουλάχιστον 1+ σύμφωνα με την τροποποιημένη κλίμακα Ashworth) (Bohannon RW and Smith MB, 1987) σε μία από τις μυϊκές ομάδες του άνω άκρου (προσαγωγός μυς του αντίχειρα, καμπτήρες δάχτυλων, καμπτήρες του καρπού, ή καμπτήρες του αγκώνα) και τη δυνατότητα έναρξης μίας κίνησης στο βραχίονα ή στην άκρα χείρα σε τουλάχιστον μια από τις μυϊκές ομάδες (ενεργητική έκταση του αντίχειρα, έκταση καρπού ή δάχτυλων, υπτιασμός αντιβράχιου ή έκταση αγκώνα). Οι συμμετέχοντες θα έπρεπε να είχαν διανύσει πέραν των 6 μηνών από οποιαδήποτε προηγούμενη έγχυση botulinum

τοξίνης A (BtA) στο άνω άκρο, και έπρεπε να είναι σε θέση να συμμορφωθούν με τη δοκιμασία QUEST. Τα παιδιά τα οποία αποκλείστηκαν ήταν εκείνα τα οποία ήταν σε θέση να ολοκληρώσουν μια τυποποιημένη δοκιμασία σύλληψης με τον αγκώνα σε πλήρη επέκταση, τον καρπό και τον αντίχειρα σε ουδέτερη θέση, και τα δάχτυλα σε έκταση ώστε να πιάσουν το αντικείμενο. Αυτά τα παιδιά αποκλείστηκαν γιατί πιθανό να μην ωφελούσαν κλινικά τη δοκιμασία με την έγχυση botulinum τοξίνης A (BtA).

### **Παρέμβαση**

Η υψηλή δόση ορίστηκε σύμφωνα με την τρέχουσα κλινική χρήση όπως αναφέρεται και σε δημοσιευμένα άρθρα. (Friedman A. Diamond., et al 2000, Fehlings D., et al 2001). Η ομάδα λήψης χαμηλής δόσης έλαβε το 50% της δόσης της ομάδας υψηλής δόσεως για κάθε μυϊκή ομάδα στην οποία χορηγήθηκε η botulinum τοξίνη A (BtA). Η υπόθεση της χορήγησης μιας χαμηλής δόσης botulinum τοξίνης A (BtA) βασίστηκε στη άποψη ότι θα ήταν αποτελεσματικότερη επειδή θα επέτρεπε μια μείωση του τόνου και θα ακολουθούσε βελτίωση στη λειτουργικότητα χωρίς την πρόκληση σημαντικής αδυναμίας.

Η ομάδα λήψης υψηλής δόσης έλαβε botulinum τοξίνη A (BtA) στις ακόλουθες δόσεις: οι δικέφαλοι μύες 2U/kg, ο βραχιονοκερκιδικός 1,5U/kg, ο κοινός καμπτήρας 3U/kg, ο τετράγωνος πρηνιστής 1,5U/kg, και ο προσαγωγός του αντίχειρα 0,6U/kg. Η ομάδα λήψης χαμηλής δόσης έλαβε το 50% της δοσολογίας των ανωτέρων δόσεων. Ο μέγιστος όγκος botulinum τοξίνης A (BtA) που χορηγήθηκε σε κάθε πλευρά ήταν 0,5 ml και η μέγιστη δόση που χορηγήθηκε ήταν 50U μονάδες σε κάθε πλευρά.

Τα παιδιά και των δύο ομάδων συνέχισαν να συμμετέχουν στο πρόγραμμα εργοθεραπείας. Το πρωτόκολλο του προγράμματος εργοθεραπείας εστιάζει στην ενδυνάμωση του άνω άκρου, στην βαθμολόγηση των κινήσεων και της λειτουργικότητας, λεπτές κινήσεις, και στις δραστηριότητες αυτοεξυπηρέτησης, επιδιώκοντας να επιτύχει τους λειτουργικούς στόχους που τίθενται από την οικογένεια και τους θεράποντες ιατρούς.

### **Αποτελέσματα**

Δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στη λειτουργικότητα του άνω άκρου κατά τη διάρκεια της περιόδου των τριών μηνών όπως μετρήθηκε με τη δοκιμασία QUEST ( $F=0,18$ ,  $p=0,68$ ). Δεν υπήρξε καμία

διαφορά μεταξύ των ομάδων στη κλίμακα PEDI ( $F=0,05$ ,  $p=0,83$ ). Αν και η δύναμη της λαβής σύλληψης της άκρας χείρας μειώθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου των τριών μηνών, δεν υπήρξε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων ( $F=0,45$ ,  $p=0,51$ ). Αυτά τα αποτελέσματα εμφανίζουν ότι δεν υπάρχει καμία διαφορά στη λειτουργικότητα μεταξύ των ομάδων χαμηλής δόσης και υψηλής δόσης botulinum τοξίνης A (BtA) σε 1 και 3 μήνες μετά από την έγχυση. Αυτές οι πληροφορίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ορίσουν τη δόση της botulinum τοξίνης A (BtA) για τη διαχείριση της σπαστικότητας του άνω άκρου σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση.

Δεν παρατηρείται κανένας σημαντικός συσχετισμός μεταξύ της αλλαγής στο αποτέλεσμα της δοκιμασίας QUEST από τη βασική γραμμή (baseline) στον 1 μήνα και της αλλαγής στη δύναμη της λαβής σύλληψης της άκρας χείρας κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου ( $p=0,28$ ). Δεν υπήρξε καμία διαφορά στις μετρήσεις του χειροκίνητου γωνιόμετρου μεταξύ των δύο ομάδων. Δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σχετικά με τη τροποποιημένη κλίμακα Ashworth στη βασική γραμμή της δοκιμασίας στον 1 μήνα ή στους 3 μήνες, με τις τιμές του  $p$ -value να κυμαίνονται από 0,13 έως 0,92. Επίσης καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων δεν σημειώθηκε στα αποτελέσματα GAS, εντούτοις, και οι δύο ομάδες πέτυχαν ένα αποτέλεσμα GAS=50, αντιπροσωπεύοντας τη γενική ολοκλήρωση των στόχων παιδιών και οικογενειών (Kiresuk TJ, et al 1994).

Καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στο μέσο όρο των συνεδριών εργοθεραπείας που παραδόθηκαν μεταξύ της ομάδας χαμηλής δόσεως (8,2 συνεδρίες) και της ομάδας υψηλής δόσεως (6,3 συνεδρίες,  $p=0,08$ ) στην διάρκεια των τριών μηνών. Η συμμετοχή σε ένα πρόγραμμα άσκησης στην οικία δεν ήταν επίσης σημαντικά διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων (ομάδα χαμηλός δόσεως = 6 εβδομάδες, ομάδα υψηλής δόσεως = 5,3 εβδομάδες,  $p=0,64$ ).

### **Παρατηρήσεις**

Τα ερωτηματολόγια παρενεργειών συμπληρώθηκαν 2 εβδομάδες μετά από τη ολοκλήρωση των διαδικασιών εγχύσεως της botulinum τοξίνης A (BtA). Η πιο κοινή παρενέργεια που αναφέρεται ήταν η εμφάνιση αδυναμίας στη λαβή της άκρας χείρας σε τρία παιδιά στην ομάδα χορήγησης χαμηλής-δόσης και δύο παιδιά στην ομάδα χορήγησης υψηλής δόσης. Όλοι είχαν πλήρη αποκατάσταση της δύναμης λαβής τους. Τρεις συμμετέχοντες εξέθεσαν γενική κούραση (δύο στη ομάδα χαμηλής δόσης και ένα παιδί στην ομάδα υψηλής-δόσης).

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες στην διανομή της botulinum τοξίνης A (BtA) που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη δόση. Αυτοί είναι ο βαθμός της διάλυσης, ο όγκος που εγχύεται, ο αριθμός και η κατανομή των νευρομυϊκών συνάψεων μέσα στο μυ, και η τεχνική έγχυσης της botulinum τοξίνης A (BtA).

Είναι σημαντικός παράγοντας για την καθοδήγηση της επιλογής της δοσολογίας, ο αριθμός των νευρομυϊκών συνάψεων και η κατανομή τους μέσα στις μυϊκές ομάδες του άνω άκρου. Αν και υπάρχουν μερικά προκαταρκτικά στοιχεία διαθέσιμα για τον αριθμό και τη θέση των νευρομυϊκών συνάψεων μέσα στους μύς του άνω άκρου, (Koman LA, et al 2003) αυτά δεν είναι επαρκή ακόμα για να καθοδηγήσουν την δοσολογία (Kinnett D, 2004). Εντούτοις, είναι γνωστό ότι ο αριθμός νευρομυϊκών συνάψεων είναι σταθερός και δεν αυξάνεται με την ηλικία. (Christensen E, 1959).

Ακόμα, η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό του μυ που θα πραγματοποιηθεί η έγχυση μπορεί επίσης να αλληλεπιδράσει με τη δόση. Σε αυτήν την μελέτη, η ανατομικές γνώσεις και η ψηλάφηση χρησιμοποιήθηκαν για να εγχύσουν την botulinum τοξίνη A (BtA) στου μύς. Αυτό αποτελεί έναν πιθανόν περιορισμό στη μελέτη αυτή.

Ένα πιθανό πλεονέκτημα της χορήγησης χαμηλής δόση είναι το μειωμένο κόστος. Σε αυτήν την μελέτη, 18 από τα 39 παιδιά θα είχαν απαιτήσει ένα λιγότερο φιαλίδιο Botox εάν λάμβαναν τη χαμηλότερη δόση παρά την υψηλότερη δόση. Το Botox (100U μονάδες ανά φιαλίδιο) είναι διαθέσιμο με τρέχον κόστος \$390 στον Καναδά. Αυτό οδηγεί ως μέση μείωση του κόστους \$180 ανά παιδί. Ένα άλλο πιθανό πλεονέκτημα της χορήγησης χαμηλότερης δόσης στο άνω άκρο είναι η δυνατότητα να στοχευθούν επιπλέον μυϊκές ομάδες προτού να επιτευχθεί μια μέγιστη δόση της botulinum τοξίνης A (BtA) την ίδια χρονική στιγμή.

## **Αξιολόγηση**

Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη **υψηλής** ποιότητας μίας και πληρή τα 6 από τα 10 συνολικά κριτήρια αξιολόγησης της εσωτερικής εγκυρότητας μίας μελέτης.

### **3.1.4 Δοκιμασία Russo RN., et al 2007**

## Μέθοδος

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο πανεπιστήμιο Flinders της Νότιας Αυστραλίας, στο τμήμα αποκατάστασης και ηλικιακής φροντίδας.

Πρόκειται για μια απλή «τυφλή» τυχαιοποιημένη μελέτη. Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η επίδραση της botulinum τοξίνης A (BtA) σε συνδυασμό με πρόγραμμα εργοθεραπείας σε σύγκριση με την παρακολούθηση ενός προγράμματος εργοθεραπείας και μόνο, τη συμμετοχή σε δραστηριότητες, και την ατομική αντίληψη σε ένα δείγμα παιδιών (ηλικίας 3–16 ετών) με διαγνωσμένη ημιπληγική εγκεφαλική παράλυση, τα οποία παιδιά στρατολογήθηκαν από έναν εθνικό κατάλογο.

Όλων των συμμετεχόντων (ομάδα παρέμβασης:  $n=21$ , ομάδα ελέγχου:  $n=22$ ) τα στοιχεία και οι επενεκτιμήσεις πάρθηκαν στη βασική γραμμή (baseline) στους 3 και 6 μήνες.

Οι συμμετέχοντες αυτής της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης προσδιορίστηκαν από μία βάση πληθυσμιακών δεδομένων για την εγκεφαλική παράλυση και δέχτηκαν είτε μια μεμονομένη, καθορισμένη και εντοπισμένη έγχυση botulinum τοξίνης A (BtA) με 4 συνεδρίες εργοθεραπείας για 4 εβδομάδες (ομάδα παρέμβαση) είτε μόνο ένα πρόγραμμα εργοθεραπείας (ομάδα ελέγχου). Οι εκβάσεις αξιολογήθηκαν από 2 περιοχές της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO, 2001) για τη διεθνή ταξινόμηση της λειτουργικότητας, της ανικανότητας, και της υγείας: τη τροποποιημένη κλίμακα Ashworth (MAS) (Bohannon RW and Smith MB. 1987) και τη κλίμακα Tardieu (Gracies JM., et al, 2000), την αξιολόγηση των κινητικών δεξιοτήτων (AMPS), τη κλίμακα επίτευξης στόχου (GAS) (Kiresuk TJ, et al 1994), της παιδιατρικής αξιολόγησης της ανικανότητας (PEDI) (Haley M, et al 1992), και του παιδιατρικού κατάλογο της ποιότητας ζωής (PedsQL) (Varni JW, et al 2001). Η αυτό-αντίληψη (self-perception) μετρήθηκε επίσης.

Το πρόγραμμα τυχαιοποίησης πραγματοποιήθηκε με την χρήση φακέλων (κρυμμένος, αδιαφανής, με επενδεδυμένο και ευθυγραμμισμένο φύλλο αλουμινίου) οι οποίοι προετοιμάστηκαν από έναν ανεξάρτητο στατιστικό ερευνητή χρησιμοποιώντας έναν παραγόμενο από υπολογιστή πίνακα τυχαίων αριθμών. Το τμήμα φαρμακείων στο γενικό νοσοκομείο Repatriation διατήρησε τους φακέλους. Ο ερευνητικός βοηθός τηλεφώνησε στο τμήμα φαρμακείων για να λάβει την ομάδα ανάθεσης, οργανώνει την παραπομπή για την εργοθεραπεία, και για το σχεδιασμό της έγχυσης. Η κατανομή καταγράφηκε σε ένα ημερολόγιο που κλειδώθηκε σε ένα ντουλάπι

αρχαιοθέτησης και δεν αποκαλύφθηκε στους ερευνητικούς εργοθεραπευτές καμία στιγμή.

### **Συμμετέχοντες**

Η μέση ηλικία ήταν 8,6 έτη (7,4 – 9.8 έτη) (Ομάδα παρέμβασης: n= 21 και ομάδα ελέγχου: n= 22). Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων ήταν αγόρια (n=23) και κορίτσια (n=20), είχαν ημιπληγία του δεξιού ημιμορίου του σώματος (n=25), ήταν αριστερόχειρες (n=25), και δεν είχαν ακολουθήσει κάποιο πρόγραμμα εργοθεραπείας τη στιγμή έναρξης της μελέτης (n=27). Είκοσι ένα συμμετέχοντες ανέφεραν πόνο (49%) : 13 ήπιο πόνο και 8 σφοδρό πόνο. Η αθλητική ικανότητα ήταν σημαντικά διαφορετική στη βασική γραμμή (baseline) μεταξύ των ομάδων, ευνοώντας την ομάδα ελέγχου.

Τα παιδιά τα οποία επιλέχθηκαν να συμμετέχουν σε αυτή τη μελέτη πληρούσαν τα έξης κριτήρια. Τους είχε γίνει διάγνωση ημιπληγικής εγκεφαλικής παράλυσης, είχαν ηλικία από 3 έως 16 ετών, εύρος τροχιάς της παθητικής κίνησης στα καθορισμένα όρια (έκταση αγκώνα στην ουδέτερη, έκταση καρπών σε 30° από την ουδέτερη θέση με τα δάχτυλα σε έκταση, υπτιασμός του αντιβράχιου 30° από την ουδέτερη θέση, και έκταση του αντίχειρων στην ουδέτερο θέση), δυνατότητα πραγματοποίησης κινήσεις των δακτύλων, και στην τροποποιημένη Ashworth (MAS) να έχουν αποτελέσματα από  $\geq 2$  ως 4 στον αγκώνα ή τον καρπό. Τα παιδιά τα οποία απορρίφθηκαν, απορρίφθηκαν για τους εξής λόγους, είχαν λάβει έγχυση της botulinum τοξίνης A (BtA) στο άνω άκρο  $\leq 1$  έτος πριν από την έναρξη της μελέτης.

Η ενημερωμένη συγκατάθεση λήφθηκε από τους γονείς (καθώς και τα παιδιά τα οποία ήταν ικανά να συγκαταθεθούν).

### **Παρέμβαση**

Τα παιδιά τα οποία κατανεμήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης δέχτηκαν ατομικά καθορισμένες και εντοπισμένες εγχύσεις της botulinum τοξίνης A (BtA) στο επηρεασθέν άνω άκρο καθώς και εβδομαδιαίο πρόγραμμα εργοθεραπείας για 4 εβδομάδες. Τα παιδιά ήταν υπο γενική αναισθησία. Μία διεγερτική συσκευή (Gorman 2002) μυών βοήθησε στον εντοπισμό των μυών τους οποίους θα χορηγούσαν την botulinum τοξίνη A (BtA) Αυτή η τεχνική έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει κατά πολύ την ακρίβεια της τοποθέτησης της βελόνας (Chin TY, et al 2005). Αυτή η χαμηλών συχνοτήτων διεγερτική συσκευή των μυών σχεδιάστηκε για



να παράγει σταθερούς παλμούς διευθετημένους από 0 έως 20 mA έντασης με σταθερή διάρκεια 0,3 msec και συχνότητα 3 παλμούς ανά δευτερόλεπτο.

Η μέγιστη δόση botulinum τοξίνης A (BtA) ανά μυ καθορίστηκε σύμφωνα με Russman (Russman BS, et al 1997). Η botulinum τοξίνη A (BtA) χορηγήθηκε σε όλους τους μύες του άνω άκρου οι οποίοι παρουσιάζουν διαταραχή του τόνου (μυϊκός τόνος σύμφωνα με την τροποποιημένη κλίμακα Ashworth = 0: δεν εγχύεται ο μύς, από 1–1+/4: εγχύεται η μισή ποσότητα της μέγιστης δόσης, 2–3/4: εγχύεται η μέγιστη δόση). Η συνολική δόση δεν υπερέβει τις 12 U/kg μονάδες ανά κιλό βάρους σώματος, σε μια μέγιστη δόση των 300U μονάδων botulinum τοξίνης A (BtA). Η ωριαία ανα εβδομάδα συνεδρία για το πρόγραμμα της εργοθεραπείας πραγματοποιήθηκε υπό την επίβλεψη ενός παιδιατρικού εργοθεραπευτή, το οποίο εκτελέστηκε για περισσότερο από 4 εβδομάδες. Κάθε θεραπευτική συνεδρία εστίαζε στην άρση βάρους με το άνω άκρο, στην αξιολόγηση των δεξιοτήτων κατά την χρήση μπάλας, στην ενίσχυση εκτέλεσης λεπτών κινήσεων, καθώς και αμφοτερόπλευρες συνδυαστικές λειτουργικές δραστηριότητες (δραστηριότητες που βοηθούσαν την ευκινησία και την επιδεξιότητα των δάχτυλων).

Η ομάδα ελέγχου συμμετείχε στο ίδιο πρόγραμμα εργοθεραπείας και μόνο.

### **Αποτελέσματα**

Αυτή η απλή «τυφλή» τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη παρείχε μέτρια υποστήριξη για τη χρήση botulinum τοξίνης A (BtA) στο άνω άκρο σε παιδιά με σπαστική εγκεφαλική παράλυση. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στη δομή του σώματος στους 3 και 6 μήνες, καθώς επίσης και στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στο επίπεδο λειτουργικότητας κατά την ενεργητική συμμετοχή σύμφωνα με την κλίμακα GAS στους 3 μήνες.

Η ομάδα παρέμβασης που έλαβε το πρόγραμμα της εργοθεραπείας και τις εγχύσεις botulinum τοξίνης A (BtA) εμφάνισε μια αύξηση στο επίπεδο αυτοεκτίμησης, ενώ η ομάδα ελέγχου εμφάνισε μια μείωση σε αυτό το μέτρο.

Παρατηρήθηκε μια σημαντική διαφορά στην αθλητική ικανότητα στους 3 μήνες στην ομάδα ελέγχου, αυτό όμως δεν διατηρήθηκε στους 6 μήνες όταν βελτιώθηκαν και οι δύο ομάδες. Η αθλητική ικανότητα της ομάδας ελέγχου ήταν σημαντικά καλύτερη στη βασική γραμμή (baseline), η οποία μπορεί να εξηγήσει τη

σημαντική διαφορά που παρατηρείται στους 3 μήνες και είναι ενδεχομένως ένα αποτέλεσμα λάθους τύπου 1.

Η βελτίωση των αποτελεσμάτων της κλίμακας GAS για την ομάδα παρέμβασης στους 3 μήνες ήταν στατιστικά σημαντική αλλά όχι και στους 6 μήνες για το λόγο ότι η ομάδα ελέγχου βελτιώνεται στο χρονικό διάστημα μεταξύ 3 και 6 μηνών. Τα παιδιά στην ομάδα παρέμβασης πέτυχαν τους επιθυμητούς τους στόχους πιο σύντομα από την ομάδα ελέγχου και έπειτα σταθεροποιήθηκαν, ένα εύρημα που είναι σύμφωνο με προηγούμενη εργασία (Lowe K, et al 2006).

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης θεμελιώνουν τα συμπεράσματα προηγούμενων μελετών για την επίδραση της botulinum τοξίνης A (BtA) στον μυϊκό τόνο και τη σπαστικότητα (Lowe K, et al 2006, Wallen M, et al 2004). Η διάρκεια της επίδρασης ήταν πέρα από τη δημοσιευμένη θεραπευτική επίδραση της botulinum τοξίνης A (BtA), που είναι από 12 έως 16 εβδομάδες της απαραίτητης κλινικά χαλάρωσης (Graham HK, 2000). Η παρατεταμένη διάρκεια της επίδρασης μπορεί να σχετίζεται με την αξιολόγηση του μυϊκού τόνου και της σπαστικότητας στους 3 και 6 μήνες ή με την περίπτωση ότι χορηγήθηκε botulinum τοξίνη A (BtA) σε μυς που μπορεί να μην έπρεπε να εγχυθούν (τόνος <2 στη τροποποιημένη κλίμακα Ashworth), αν και αυτή η μέθοδος δεν υιοθετήθηκε από προηγούμενους ερευνητές, οι οποίοι εξέθεσαν επίσης μια παρατεταμένη επίδραση (Wallen M, et al 2004, Lowe K, et al 2006).

Στους 3 μήνες, τα παιδιά τις ομάδας παρέμβασης πέτυχαν μεγαλύτερες βελτιώσεις στην κλίμακα GAS (Goal Attainment Scale) και του επιπέδου αυτοεκτίμησης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, αλλά ήταν χειρότερο το επίπεδο αθλητικής ικανότητας. Στους 6 μήνες, καμία από αυτές τις διαφορές δεν παρέμεινε. Και οι δύο ομάδες βελτίωσαν τις κινητικές δυνατότητες και δεξιότητες σύμφωνα με την κλίμακα αξιολόγησης AMPS (Assessment of Motor and Process Skills) (Kottorp A, et al 2003) από τη βασική γραμμή (baseline) εντούτοις, οι διαφορές μεταξύ των ομάδων δεν ήταν σημαντικές. Ομοίως, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στη κλίμακα PEDI (Pediatric Evaluation of Disability Inventory) (Haley M, et al 1992) ή στη κλίμακα PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) (Varni JW, et al 2001).

Στους 3 και 6 μήνες, ο μυϊκός τόνος στην άρθρωση του αγκώνα και του καρπού βελτιώθηκε σημαντικά στην ομάδα παρέμβασης έναντι της ομάδας ελέγχου.

Ομοίως, η σπαστικότητα στον αγκώνα και στο καρπό βελτιώθηκε σημαντικά στα παιδιά που έλαβαν την παρέμβαση στους 3 και 6 μήνες έναντι της ομάδας ελέγχου.

Στους 3 μήνες, ελάχιστα παιδιά ανέφεραν πόνο (n=2 από την ομάδα παρέμβασης και n=2 από την ομάδα ελέγχου) συγκριτικά με την έναρξη της μελέτης (baseline). Και οι δύο ομάδες είχαν από έναν συμμετέχοντα (n=1 στην ομάδα παρέμβασης και n=1 στην ομάδα ελέγχου) με ήπιο έως μέτριο πόνο και από έναν κάθε ομάδα με σφοδρό έως αφόρητο πόνο. Στους 6 μήνες, 2 παιδιά ανέφεραν ήπιο έως μέτριο πόνο, ένας συμμετέχοντας από κάθε ομάδα.

### **Παρατηρήσεις**

Πριν από την αξιολόγηση της έκβασης, οι συμμετέχοντες καθοδηγήθηκαν για να αποφύγουν να αποκαλύψουν την διανομή τους στο ερευνητικό προσωπικό.

Τα δημογραφικά, τα λειτουργικά, και τα χαρακτηριστικά της ποιότητας ζωής των υπο μελέτη ομάδων ήταν παρόμοια στη βασική γραμμή (baseline) – ομοιογένεια.

Καμία έγχυση ψευδοφαρμάκου (placebo) δεν εκτελέστηκε στην ομάδα ελέγχου λόγω της απαίτησης για γενική αναισθησία.

Υπήρξαν 29 δυσμενή γεγονότα που αναφέρθηκαν από 20 συμμετέχοντες πέραν των 6 μηνών. Τα πιο συχνά αναφερόμενα δυσμενή γεγονότα κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν η αδιαθεσία μετά από τη χορήγηση του αναισθητικού (εμετός και βήχας) σε 4 παιδιά και την υπερβολική αδυναμία στο επηρεασθέν άκρο σε 5 παιδιά.

Οι περιορισμοί αυτής της μελέτης περιλαμβάνουν την αδυναμία να δοθεί ψευδοφάρμακο (placebo), η απουσία διπλής «τυφλής» επανεκτίμησης των αποτελεσμάτων, και η έλλειψη πραγματικών προσώπων που δεν έλαβαν καμία θεραπεία. Τα παιδιά και οι οικογένειες τους ήξεραν την ομάδα στην η οποία είχαν τοποθετηθεί. Αυτό μπορεί να είχε οδηγήσει σε ακούσια κοινοποίηση, η οποία μπορεί να είχε επηρεάσει τα αποτελέσματα. Αυτά τα μεθοδολογικά προβλήματα στην παιδιατρική έρευνα είναι δύσκολο να υπερνικηθούν (Caldwell PH, et al 2004). Επιπλέον, υποστηρίζεται ότι οι δοκιμές φαρμάκων πρέπει να εξετάσουν το φάρμακο ενάντια στην τυποποιημένη θεραπεία και όχι το ψευδοφάρμακο μόνο (Sutcliffe AG, 2006).

### **Αξιολόγηση**

Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη **χαμηλής** ποιότητας μίας και πληρή μόλις τα 3 από τα 10 συνολικά κριτήρια αξιολόγησης της εσωτερικής εγκυρότητας μίας μελέτης.

### **3.1.5 Δοκιμασία Wallen M., et al 2007**

#### **Μέθοδος**

Αυτή η τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με περιόδους επανεκτίμησης τις 2 εβδομάδες, τους 3 μήνες και 6 μήνες, εξέτασε τα ζητήματα που προσδιορίστηκαν από ειδικούς (Graham HK, 2000, Wasiak J, et al 2004). Εκείνα τα ζητήματα είναι η επίδραση της θεραπείας στην περίοδο μετά την έγχυση και η επίδραση της botulinum τοξίνης A (BtA), με ή χωρίς εργοθεραπεία, στις λειτουργικές εκβάσεις που είναι σημαντικές στα παιδιά και τις οικογένειες. Οι κύριοι στόχοι αυτής της μελέτης ήταν να καθοριστεί 1) εάν η botulinum τοξίνη A (BtA) είναι αποτελεσματική στη βελτίωση των εξατομικευμένων λειτουργικών εκβάσεων, και 2) εάν η botulinum τοξίνη A (BtA) σε συνδυασμό με εργοθεραπεία είναι αποτελεσματικότερη από τη botulinum τοξίνης A (BtA) μόνο, στο άνω άκρο σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή ηθικής του Νοσοκομείου Παίδων της περιοχής Westmead στο Σίδνεϋ της Αυστραλίας. Οι οικογένειες και οι φροντιστές όλων των συμμετεχόντων έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για να συμμετάσχουν στη μελέτη.

Για αυτή τη μελέτη, οι συμμετέχοντες διαχωρίστηκαν τυχαία σε μία από τις 4 ομάδες: χορήγηση botulinum τοξίνης A (BtA) σε συνδυασμό με εργοθεραπεία, χορήγηση μόνο botulinum τοξίνης A (BtA), εργοθεραπεία μόνο, ή μια ομάδα ελέγχου χωρίς κάποια παρέμβαση. Αυτή η διαδικασία εξασφάλισε την δυνατότητα απόκρυψης της κατανομής. Οι συμμετέχοντες διατέθηκαν τυχαία σε 4 ομάδες των 4 συμμετεχόντων για κάθε μία. Η κατανομή των συμμετεχόντων προήλθε από έναν μεγάλο φάκελο που περιέχει 16 σφραγισμένους φακέλους. Η κατανομή αυτή επέτρεψε στις ερευνητικές κλινικές να οργανωθεί έτσι ώστε εκείνα τα παιδιά που λαμβάνουν τις εγχύσεις να εμφανίζονται την ίδια ημέρα, βελτιώνοντας την πρόσβαση στις αρμόδιες εγκαταστάσεις εγχύσεων και νάρκωσης.

Τα αποτελέσματα της έκβασης ολοκληρώθηκαν σε 4 περιπτώσεις: στη βασική γραμμή (baseline) (την ίδια μέρα εγχύσεις εάν περιλαμβάνεται στην ομάδα), και σε 2 εβδομάδες, σε 3 μήνες, και σε 6 μήνες μετά από τη βασική γραμμή. Πεπειραμένοι παιδιατρικοί εργοθεραπευτές, ένας παιδίατρος αποκατάστασης, και μία νοσοκόμα

συνέλεξαν τα στοιχεία. Η ποιότητα της λειτουργικότητας του άνω άκρου βαθμολογήθηκε από ανεξάρτητους εργοθεραπευτές με τη χρήση βίντεο, οι οποίοι ήταν «τυφλοί» ως προς την ταυτότητα της ομάδας στην οποία ανήκε το κάθε παιδί όπως επίσης και στη χρονική περίοδο που γινόταν η βαθμολόγηση. Άλλες εκβάσεις δεν ήταν «τυφλές». Όλοι οι συμμετέχοντες υπολογίστηκαν στο τέλος της δοκιμής και η ανάλυση ολοκληρώθηκε με μια προσέγγιση θεραπευτικής πρόθεσης (intention to treat approach)

### **Συμμετέχοντες**

Ογδόντα παιδιά με σπαστική τετραπληγική, τριπληγική ή ημιπληγική εγκεφαλική παράλυση ορίστηκαν τυχαία στις εξής ομάδες : στην ομάδα παρέμβασης με botulinum τοξίνη A (BtA) και εργοθεραπεία, στην ομάδα παρέμβασης με botulinum τοξίνη A (BtA) μόνο, στην ομάδα εργοθεραπείας μόνο, ή σε μια ομάδα ελέγχου χωρίς κάποια παρέμβαση.

Ένας παιδίατρος αποκατάστασης και μια ερευνητική νοσοκόμα αξιολόγησαν τους πιθανούς συμμετέχοντες για να καθορίσουν την επιλογή των παιδιών και για να συλλέξουν τη γραπτή συγκατάθεση από τις οικογένειες τους. Τα παιδιά ήταν επιλέξιμα να συμμετάσχουν εάν 1) ήταν ηλικίας από 2 έως 14 ετών και 2) είχαν σπαστική εγκεφαλική παράλυση με επιπτώσεις στο ένα ή και στα δύο άνω άκρα. Ένα "άκρο μελέτης" επιλέχτηκε, κατόπιν διαβουλεύσεων με την οικογένεια, για κάθε επιλέξιμο παιδί. Αυτό το "άκρο μελέτης" έπρεπε να ικανοποιήσει τα πρόσθετα κριτήρια επιλεξιμότητας και αποκλεισμού. Τα κριτήρια επιλεξιμότητας ήταν: 1) Αποτελέσματα στη κλίμακα MAS 2 ή 3 (μέτριος ή σημαντικός μυϊκός τόνο) σε τουλάχιστον 1 ομάδα μυών του "άκρου μελέτης", 2) Οι στόχοι προσδιορίζονται από την οικογένεια, στόχοι που αφορούν το "άκρο μελέτης" (π.χ. βελτίωση της λειτουργικότητας, την υγιεινή, την ανοχή ναρθήκων), 3) Ο τρόπος παρέμβασης για τη διαχείρισης της σπαστικότητας (π.χ., θεραπεία, νάρθηκες, φάρμακα) για τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη της μελέτης.

Τα κριτήρια αποκλεισμού περιέλαβαν 1) σημαντική σύσπαση στον αγκώνα, τον καρπό, ή τα δάχτυλα παρεμποδίζοντας την ολοκλήρωση των καθημερινών δραστηριοτήτων όπως καθορίζονται υποκειμενικά από την οικογένεια, 2) απουσία της κίνησης, και 3) μεταβαλλόμενος μυϊκός τόνος του "άκρου μελέτης".

Η μέση ηλικία ήταν 5 ετών και 11 μηνών (από 2 ετών μέχρι 14 ετών, SD  $\pm 3$  έτη και 2 μήνες) και 64% ήταν αγόρια. Ενενήντα έξι τοις εκατό (96%) των "άκρων

μελέτης" ήταν στο μη επικρατές άνω άκρο και το 56% ήταν ο αριστερός βραχίονας. Η ομάδα παρέμβασης με botulinum τοξίνη Α (BtA) σε συνδυασμό με εργοθεραπεία, είχε ένα σημαντικά χαμηλότερο αποτέλεσμα στην κλίμακα απόδοσης COPM από την ομάδα παρέμβασης μόνο με εργοθεραπεία και την ομάδα ελέγχου στη βασική γραμμή (baseline). Δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σχετικά με οποιαδήποτε από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο, "άκρο μελέτης", διαγνωστική ομάδα, αποτελέσματα MAS, γνωστική θέση, κλίμακα Tardieu στη σύλληψη ή στην αίσθηση).

Η ομάδα παρέμβασης με botulinum τοξίνη Α (BtA) σε συνδυασμό με εργοθεραπεία αποτελείται από 20 παιδιά, η ομάδα παρέμβασης μόνο με botulinum τοξίνη Α (BtA) αποτελείται επίσης από 20 παιδιά, η ομάδα παρέμβασης μόνο με πρόγραμμα εργοθεραπείας απαρτίζεται από 17 παιδιά και η ομάδα ελέγχου από 15 παιδιά (Σύνολο =72).

Ένα μέγεθος δείγματος της τάξεως των 19 παιδιών ανά ομάδα δίνει ένα ποσοστό πιθανοτήτων της τάξεως του 80% να εντοπιστεί μία επίδραση 2 βαθμών στη διαθλασμένη κλίμακα των 10-βαθμών COPM (Law M, et al 1998). Στους υπολογισμούς του παρόντος δείγματος για την εκτίμηση της σταθερής απόκλισης (Standard Deviation : SD) αυτού του αποτελέσματος (2 βαθμοί) χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από την αρχική μελέτη (Wallen M, et al 2004) και η συχνότητα των απωλειών (drop-out rate) εκτιμήθηκε στο 15%.

Ογδόντα παιδιά τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες. Οκτώ παιδιά απεσύρθηκαν από τη μελέτη μετά από την τυχαιοποίηση και πριν από τη συλλογή των δεδομένων στη βασική γραμμή (baseline). Τα υπόλοιπα 72 παιδιά έλαβαν την προοριζόμενη παρέμβαση και τα στοιχεία τους αναλύθηκαν στην ομάδα στην οποία διατέθηκαν. Μερικά παιδιά έχασαν κάποιες από τις προγραμματισμένες τους επισκέψεις λόγω ασθένειας, διακοπών, ή για οικογενειακούς λόγους. Ορισμένα στοιχεία έλειπαν για ορισμένων συμμετετεχόντων λόγω αδυναμίας ενός φροντιστή να συμπληρώσει τα ερωτηματολόγια (n=1), απώλεια της φόρμας συλλογής των δεδομένων (n=1), ή λόγω σφαλμάτων καταγραφής σε βίντεο (n=4).

## **Παρέμβαση**

Στη βασική γραμμή (baseline), τα παιδιά στη ομάδα παρέμβασης με botulinum τοξίνη Α (BtA) σε συνδυασμό με εργοθεραπεία και η ομάδα παρέμβασης μόνο με botulinum τοξίνη Α (BtA) έλαβαν 1 σετ εγχύσεων botulinum τοξίνης Α

(BtA) στους προσδιορισμένους μυς, υπό τοπική αναισθησία και νιτρώδων οξειδίων για νάρκωση. Οι δόσεις ήταν από 0,5 έως 2U μονάδες botulinum τοξίνης A (BtA) ανά κιλό βάρους σωματός ανά μυ, με μέγιστη δόση περίπου 12U/Kg.

Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με το τρόπο επιλογής των μυών, των προσδιορισμών των περιοχών έγχυσης, τη διαδικασία έγχυσης, και τη δοσολογία στη μελέτη Wallen (Wallen M, et al 2004).

Οι 40 συμμετέχοντες έλαβαν τις εγχύσεις σε ποικίλο αριθμό μυϊκών ομάδων, η ομάδα 1 (αριθμός μυϊκών ομάδων n=2), ομάδα 2 (n=11), ομάδα 3 (n=12), ομάδα 4 (n=14) και η ομάδα 5 (n=1).

Η έναρξη του προγράμματος πραγματοποιήθηκε μία εβδομάδα μετά από τις αξιολογήσεις στη βασική γραμμή (baseline) της μελέτης, τα παιδιά που διατέθηκαν σε μία από τις ομάδες που περιέχει πρόγραμμα εργοθεραπείας παρακολούθησαν 1 ώρα εβδομαδιαίως το πρόγραμμα, για 12 εβδομάδες. Η επιλογή της μίας ώρας εβδομαδιαίως βασίστηκε στο τακτικό πρόγραμμα χωρίς καμία αλλαγή, καθώς επίσης και στο μέγεθος (διάρκεια και αριθμός συνεδριών) της θεραπείας που είναι εφικτό να πραγματοποιηθεί με βάση τη δυνατότητα των οικογενειών να παρευρίσκονται καθώς και τη δυνατότητα των θεραπειών να την παρέχουν. Η διάρκεια της θεραπείας επιλέχτηκε να είναι άνω των 12 εβδομάδων για να εκμεταλλευθεί την περίοδο του νευρικού αποκλεισμού (Jefferson RJ, 2004). Η τρέχουσα πρακτική που συνδέθηκε με τη θεραπεία μετά τη χορήγηση botulinum τοξίνης A (BtA) ήταν ότι τα παιδιά που λάμβαναν τις εγχύσεις στο Νοσοκομείο Παίδων στο Westmead στη συνέχεια τα επανεκτιμούσαν οι ίδιοι πάντα θεραπευτές. Αυτά τα παιδιά, επομένως, εκτέθηκαν σε μια ευρεία σειρά μορφών παρέμβασης. Αυτή η μελέτη στόχευσε να αντανakλάσει τη συνηθισμένη κλινική πρακτική έτσι ώστε να γενικευτούν τα συμπεράσματα της μελέτης σε μία πραγματική κλινική κατάσταση. Το τμήμα θεραπείας της παρέμβασης, επομένως, δεν ήταν τυποποιημένο, αλλά καθορισμένο από τους θεράποντες ιατρούς για να εξασφαλίσει ότι η παρέμβαση ήταν κατάλληλη για τους συμμετέχοντες να επιτύχουν τους ατομικούς τους στόχους. Οι τεχνικές παρέμβασης περιελάμβαναν εκείνες που στόχευαν στη βελτίωση του ελλείματος (π.χ. διατάσης, νάρθηκες, κηδεμόνες), και στην ενίσχυση των δραστηριοτήτων (π.χ. κινητική εκπαίδευση, περιβαλλοντική τροποποίηση, πρακτική εξάσκηση συγκεκριμένων δραστηριοτήτων).

## Αποτελέσματα

Συνοπτικά τα αποτελέσματα εμφάνισαν ότι ο συνδυασμός botulinum τοξίνης A (BtA) και εργοθεραπείας οδήγησε στην επίτευξη των λειτουργικών στόχων που μετρήθηκαν από τις κλίμακες COPM και GAS. Δεν υπήρξε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων σχετικά με στην αξιολόγηση της Μελβούρνης της λειτουργικότητας του άνω άκρου, στη ποιοτική δοκιμασία για τις δεξιότητες του άνω άκρου (QUEST), στη παιδιατρική αξιολόγηση του βαθμού ανικανότητας (PEDI), στο ερωτηματολόγιο υγείας των παιδιών (CHQ), ή στο εύρος τροχιάς της ενεργητικής και παθητικής κίνησης. Υπήρξε μια σημαντική μείωση του μυϊκού τόνου στην επανεκτιμηση 2 εβδομάδες μετά από την έγχυση, η οποία επέστρεψε στο επίπεδο της βασικής γραμμής (baseline) μέχρι 6 μήνες

Η κλίμακα COPM (Law M, et al 1998) έχει 2 τομείς αξιολόγησης – τον τομέα της απόδοσης και τον τομέα του βαθμού ικανοποίησης από την απόδοση – κάθε ένας από τους οποίους εκτιμάται σε μία βαθμολογημένη κλίμακα από το 0 έως 10. Η κλίμακα GAS (Kiresuk TJ, et al 1994) αναφέρεται στα φυσιολογικά T αποτελέσματα, στην οποία κλίμακα ένα αποτέλεσμα 50 σημαίνει ότι οι στόχοι, κατά μέσον όρο, επιτευχθήκανε. Η ομάδα παρέμβασης με botulinum τοξίνης A (BtA) σε συνδυασμό με εργοθεραπεία είχε τη μεγαλύτερη αλλαγή από τη βασική γραμμή και στους 3 και 6 μήνες και ήταν η μόνη ομάδα που είχε μια κλινικά σημαντική αλλαγή (95% CI) τουλάχιστον 2 σημείων στους τομείς της απόδοσης και της ικανοποίησης στις αξιολογήσεις των επανεκτιμήσεων. Αυτή η αλλαγή ήταν σημαντικά διαφορετική από την ομάδα ελέγχου για τις κλίμακες απόδοσης ( $p=0,002$ ) και ικανοποίησης ( $p=0,005$ ) στους 3 μήνες. Κατά την εφαρμογή της κλίμακας GAS σε κάθε συμμετέχων προσδιόριστηκαν από 3 και 5 στόχοι. Η μεγαλύτερη κατηγορία στόχων ήταν χρονοεξαρτώμενη και οι πιο συχνοί στόχοι για ένα παιδί ήταν να βάλουν το χέρι τους μέσα σε ένα μανίκι στην προσπάθεια να ντυθούν, και να πιάσουν μία μπάλα.

Στους 3 μήνες η μόνη ομάδα που πετυχε αποτέλεσμα T με βαθμολογία 50 ήταν η ομάδα παρέμβασης με botulinum τοξίνη A (BtA) σε συνδυασμό με εργοθεραπεία, που δείχνει ότι κατά μέσον όρο οι στόχοι αυτών των συμμετεχόντων επιτεύχθηκαν. Υπήρξε μια σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας παρέμβασης με botulinum τοξίνη A (BtA) σε συνδυασμό με εργοθεραπεία και της ομάδας ελέγχου. Μέχρι τους 3 μήνες, το 55% των συμμετεχόντων στη συνδυασμένη ομάδα παρέμβασης (botulinum τοξίνη και εργοθεραπεία) είχε επιτύχει ένα αποτέλεσμα T με βαθμολογία 50. Αυτό ήταν σημαντικά διαφορετικό από την ομάδα ελέγχου



( $p=0,003$ ). Μέχρι τους 6 μήνες όλες οι ομάδες παρέμβασης (αλλά όχι η ομάδα ελέγχου) είχαν επιτύχει ένα μέσο αποτέλεσμα T με βαθμολογία 50. Δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων, εντούτοις.

Χρησιμοποιήθηκε η αξιολόγηση της Μελβούρνης για τη λειτουργικότητα του άνω άκρου (Randall MJ, et al 1999) και το ερωτηματολόγιο για την παιδική υγεία (CHQ) (Waters E, et al 1999). Σαράντα δύο παιδιά ηλικίας 5 ετών και άνω ολοκλήρωσαν την αξιολόγηση της Μελβούρνης. Δεν υπήρξε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων στη βασική γραμμή (baseline) και καμία διαφορά στο ποσοστό αλλαγής μεταξύ των ομάδων στις 2 εβδομάδες και στους 3 ή 6 μήνες. Η ομάδα παρέμβασης με botulinum τοξίνη A (BtA) σε συνδυασμό με εργοθεραπεία εμφάνισε μία στατιστικά σημαντική αλλαγή εντός της ομάδας στους 3 μήνες (μέσος όρος 65,2,  $p=0,004$ ), όπως παρουσίασε η ομάδα εργοθεραπείας στους 6 μήνες (μέσος όρος 3,9,  $p=0,008$ ). Το ποσοστό αλλαγής, εντούτοις, ήταν μικρότερο από το κλινικά σημαντικό επίπεδο 12% (Randall MJ., et al 1999). Δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σχετικά με οποιαδήποτε από τις κλίμακες του ερωτηματολογίου CHQ.

Οι γονείς ερωτήθηκαν (Parent Questionnaire) να βαθμολογήσουν τη κατάσταση του άνω άκρου βραχίονας του παιδιού τους (πολύ χειρότερα, ελάχιστα χειρότερα, στην ίδια κατάσταση, ελάχιστα καλύτερα, πολύ καλύτερα) συγκριτικά με τη βασική γραμμή (baseline). Οι γονείς αντιλήφθηκαν περισσότερη βελτίωση στην ομάδα παρέμβασης με botulinum τοξίνη A (BtA) σε συνδυασμό με εργοθεραπεία στις 2 εβδομάδες και βελτίωση σε όλες τις ομάδες παρέμβασης έναντι της ομάδας ελέγχου μέχρι τους 6 μήνες.

Η κλίμακα QUEST (De Matteo C, et al 1992 , DeMatteo C, et al 1993) αξιολογεί την ποιότητα της λειτουργίας του άνω άκρου σε 4 τομείς: μεμονωμένη κίνηση, λαβή σύλληψης της άκρας χειρός, προστατευτική αντίδραση έκτασης, και άρση βάρους. Είναι επικυρωμένη για παιδιά ηλικίας 18 μηνών έως 8 ετών και χρησιμοποιήθηκε με συμμετέχοντες ηλικίας μέχρι 5 ετών σε αυτήν την μελέτη. Μόνο το "άκρο μελέτης" αξιολογήθηκε, έτσι η βαθμολόγηση τροποποιήθηκε και προσαρμόστηκε σε αυτό. Κατά συνέπεια το εύρος του συνολικού αποτελέσματος ήταν μείον 12 έως 106. Η κλίμακα QUEST έχει άριστη εσωτερική εγκυρότητα και αξιοπιστία δοκιμή-επανελέγχου (test-retest), ισχύ και εγκυρότητα κριτηρίου. Είκοσι οκτώ παιδιά κάτω από την ηλικία των 5 ετών ολοκλήρωσαν την κλίμακα QUEST. Δεν υπήρξε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων ή μέσα σε αυτές στο ποσοστό

αλλαγής από τη βασική γραμμή (baseline) σε οποιαδήποτε από τα σημεία της επανεκτίμησης για το συνολικό αποτέλεσμα της κλίμακας QUEST.

Πάρθηκαν συνέντευξεις από τους γονείς για να ολοκληρωθούν οι κλίμακες για τις λειτουργικές δεξιότητες και το βαθμό βοήθειας των φροντιστών για το τομέα της αυτοεξυπηρέτησης στη κλίμακα PEDI (Haley M, et al 1992). Αυτές οι κλίμακες μετρούν τη λειτουργική ικανότητα στις τομείς όπως η σίτιση, ο καλλωπισμός, η ένδυση, η χρήση του μπάνιου και η χρήση της λεκάνης. Η κλίμακα PEDI συνήθως αναφέρεται για παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 7,5 ετών, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας εάν οι λειτουργικές τους ικανότητες είναι λιγότερες από εκείνες που αναμένονται από ένα παιδί ηλικίας 7,5 ετών. Το αποτέλεσμα για τα παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 7,5 ετών κυμαίνεται από 5 έως 90, ενώ το αποτέλεσμα μπορεί να υπολογιστεί για όλα τα παιδιά κυμαίνεται από 0 έως 100. Η κλίμακα PEDI έχει καλή εσωτερική συνοχή, εσωτερική αξιοπιστία και εγκυρότητα (Reid DT, et al 1993) και εμφανίζει ευαισθησία στις αλλαγές των παιδιών με εγκεφαλική παράλυση (Wright FG and Boschen KA 1995). Δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ των ομάδων ή εντός της ομάδας στο ποσοστό αλλαγής από τη βασική γραμμή (baseline). Τα αποτελέσματα των κλιμάκων υπολογίστηκαν για ολόκληρο το δείγμα των 72 παιδιών. Δεν υπήρξε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων είτε για τις λειτουργικές δεξιότητες είτε για τη κλίμακα βοήθειας των φροντιστών στους 3 ή 6 μήνες.

Χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα Tardieu (Tardieu G, et al 1954) για να μετρήσουμε τη σπαστικότητα των καμπτήρων του αγκώνα, των καμπτήρων του καρπού, και των πρηνιστών μυών. Σε αυτήν την μελέτη, το αποτέλεσμα καθορίστηκε με την κίνηση μιας άρθρωσης όσο το δυνατόν γρηγορότερα εντός του εύρους της τροχίας της άρθρωσης, ενώ υπολογίστηκε η γωνία στην οποία ενεργοποιείται το τενόντιο αντανakλαστικό. Η διαφορά μεταξύ της γωνίας ενεργοποίησης του αντανakλαστικού και το πλήρες εύρος τροχίας της παθητικής κίνησης της άρθρωσης απεικονίζει το πιθανό διαθέσιμο εύρος τροχίας της άρθρωσης εάν η σπαστικότητα θα μπορούσε να αντιμετωπισθεί. Η δυναμική της κλίμακας Tardieu ανταποκρίνεται σαφώς στα αποτελέσματα των εγχύσεων botulinum τοξίνης A (BtA) στο άνω άκρο των παιδιών με εγκεφαλική παράλυση (Wallen M, et al 2004). Επειδή η σταθερότητα της κλίμακας Tardieu δεν έχει καθιερωθεί, (Mackey AH, et al 2004) ο ίδιος ο αξιολογητής, αξιολογεί κάθε παιδί στη κάθε περίπτωση επανεκτίμησης (follow-up) για να βελτιώσει τη σταθερότητα των συλλεχθέντων στοιχείων.

Συνολικά, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ανάλογη αλλαγή στην κλίμακα Tardieu για τους καμπήρες του αγκώνα και τους πρηνιστές και των δύο ομάδων που αντιμετωπίστηκαν με botulinum τοξίνη A (BtA) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από την ομάδα παρακολούθησης προγράμματος εργοθεραπείας μόνο και της ομάδας ελέγχου στις 2 εβδομάδες και λιγότερο στους 3 μήνες. Δεν υπήρξε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων στην ανάλογη αλλαγή στην κλίμακα Tardieu στους 6 μήνες.

Δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ των ομάδων ή εντός της ομάδας από τη βασική γραμμή (baseline) για το εύρος τροχιάς της παθητικής έκτασης του αγκώνα ή υπτιασμού του αντιβράχιου (ROM : Range of Motion) την οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Η μοναδική διαφορά μεταξύ των ομάδων από τη βασική γραμμή (baseline) ήταν μία σημαντική αύξηση του εύρους τροχιάς της ενεργητικής κίνησης του υπτιασμού στην ομάδα παρέμβασης με botulinum τοξίνη A (BtA) σε συνδυασμό με εργοθεραπεία και στην ομάδα παρέμβασης μόνο με botulinum τοξίνη A (BtA) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στους 6 μήνες ( $p=0,008$ )

### **Ανάλυση δεδομένων**

Για να υπολογιστούν οι διαφορές των ομάδων στη βασική γραμμή (baseline) στη κλίμακα COPM, υπολογίστηκε ο μέσος όρος από τα αποτελέσματα από τη βασική γραμμή (baseline) για όλα τα μέτρα έκβασης σε κάθε επανεκτίμηση (follow up). Στις περιπτώσεις απώλειας στοιχείων, τα στοιχεία δεν μεταφέρθηκαν λόγω του χρονικού διαστήματος μεταξύ επισκέψεων επανεκτίμησης. Για τη συνέπεια της μελέτης, και για ευκολία της ερμηνείας και της δυνατότητας να συμβάλλει σε μια μετανάλυση, παρουσιάζονται συνοπτικές στατιστικές του μέσου όρου, της σταθερής απόκλισης (Standard Deviation), και των διαστημάτων εμπιστοσύνης 95% (CI) στη μελέτη. Η στατιστική μέθοδος ANOVA διευθύνθηκε σε 4 ομάδες σύγκρισης σε κάθε επανεκτίμηση.

### **Παρατηρήσεις**

Η συχνότητα των δυσμενών γεγονότων για κάθε ομάδα που μπορεί να είχε συνδεθεί με τις εγχύσεις ή τη νάρκωση ήταν η ακόλουθη: Ομάδα παρέμβασης με botulinum τοξίνη A (BtA) σε συνδυασμό με εργοθεραπεία είχε 5 περιστατικά (ναυτίας και εμετού 3 ημέρες μετά την έγχυση, άστατος μερικές ημέρες μετά από την έγχυση, εμετός μετά από την νάρκωση, συμπτώματα γρίπης 2 εβδομάδες μετά την έγχυση, συμπτώματα γρίπης 2 εβδομάδες μετά την έγχυση, άρρωστος με βήχα 2-3

εβδομάδες μετά την έγχυση) και η ομάδα παρέμβασης μόνο με botulinum τοξίνη A (BtA) είχε 4 περιστατικά (νυχτερινός πυρετός 2 εβδομάδες μετά την έγχυση, επώδυνος καρπός 2 εβδομάδες μετά την έγχυση, μόλυνση του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, επώδυνο χέρι 2 ημέρες μετά την έγχυση). Κανένα παιδί ή καμία οικογένεια δεν ανέφεραν την εμφάνιση υπερβολικής αδυναμίας στο άνω άκρο μετά από τις εγχύσεις. Η ομάδα παρέμβασης μόνο με πρόγραμμα εργοθεραπείας, στην οποία δεν δόθηκε καμία νάρκωση παρουσίασε 4 περιστατικά (ασθένεια στη πρώτη εβδομάδα, ασθένεια στη δεύτερη εβδομάδα μετά τη βασική γραμμή, άρρωστος στην επίσκεψη της δεύτερης εβδομάδας, αρρώστος με αναφυλαξία από τη δεύτερη μέχρι τη τέταρτη εβδομάδα από τη βασική γραμμή). Η ομάδα ελέγχου δεν ανέφερε κανένα δυσμενές γεγονός.

### **Αξιολόγηση**

Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη **χαμηλής** ποιότητας μίας και πλήρη τα 5 από τα 10 συνολικά κριτήρια αξιολόγησης της εσωτερικής εγκυρότητας μίας μελέτης.

### **3.1.6 Δοκιμασία Lowe K. et al 2006**

#### **Μέθοδος**

Αυτή η μελέτη είναι μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη, «τυφλή» ων προς τον αξιολογήτη, μελέτη παράλληλης ομάδας βασισμένη στις οδηγίες των προτύπων της Consolidated (CONSORT : Consolidated Standards of Reporting Trials). Μετά από την διαλογή των συμμετεχόντων, η ενημερωμένη συγκατάθεση λήφθηκε από τους γονείς των παιδιών χρησιμοποιώντας εγκεκριμένα φύλλα πληροφοριών συμμετοχής της Επιτροπής Ηθικής. Όλα τα αποτελέσματα πάρθηκαν στη βασική γραμμή (baseline) στον 1 στους 3, και 6 μήνες. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε μέσω του Κέντρου Σπαστικότητας και του Νοσοκομείου Παίδων του Σύδνεϋ. Εγκρίθηκε από τις επιτροπές ερευνητικής ηθικής της υγειονομικής υπηρεσίας της νοτιοανατολικής περιοχής του Σύδνεϋ, του Κέντρου Σπαστικότητας, και του πανεπιστημίου του δυτικού Σύδνεϋ Macarthur στην Αυστραλία.

Αυτή η μελέτη ερεύνησε εάν υπήρξε ή όχι διαφορά στις κλινικές εκβάσεις για τα μικρά παιδιά με σπαστική ημιπληγική εγκεφαλική παράλυση λαμβάνοντας συμμετοχή σε πρόγραμμα εργοθεραπείας, εάν λάμβαναν την έγχυση μία χαμηλής δόσης και υψηλής συγκέντρωσης botulinum τοξίνης A (BtA) χρησιμοποιώντας ένα διπλό σύστημα εντοπισμού. Το πρωτεύων κλινικό μέτρο έκβασης ήταν η ποιότητα της κίνησης σε 6 μήνες. Οι δευτερεύουσες εκβάσεις της θεραπείας που αξιολογήθηκαν στον 1, στους 3, και 6 μήνες ήταν οι εξής: (1) η ποιότητα της κίνησης στο άνω άκρο (1 και 3 μήνα, και το ποσοστό των συμμετεχόντων με βελτίωση περισσότερο από 20%) (2) η λειτουργικότητα και (3) η σπαστικότητα.

Ένας ανεξάρτητος ανώτερος υπάλληλος χρησιμοποίησε τις παραγόμενες από υπολογιστή τυχαιοποιημένες ακολουθίες κατανομής, σε αριθμημένους σφραγισμένους φακέλους για να επιτύχει την τυχαιοποίηση. Οι συμμετέχοντες προσφέρθηκαν εθελοντικά από τις αγροτικές και μητροπολιτικές περιοχές. Για να προγραμματίσουν το ταξίδι και τη στέγαση, οι γονείς ενημερώθηκαν για την ομάδα τους πριν από τη λήψη των αποτελεσμάτων στη βασική γραμμή (baseline). Η ίδια η μελέτη διαχειρίστηκε το τρόπο κατανομής, ζητώντας από τις οικογένειες να μην ειπωθεί τίποτα στους εκτιμητές για την κατανομή τους, με τη χρησιμοποίηση τυποποιημένων παρατηρητικών αξιολογήσεων, με τις οποίες η απόδοση δεν θα

μπορούσε να παραπονηθεί γνωρίζοντας εκ των προτέρων και λαμβάνοντας υπόψη τον τρόπο κατανομής.

### **Συμμετέχοντες**

Σαράντα δύο παιδιά (31 αγόρια, 11 κορίτσια, το εύρος ηλικίας κυμαίνεται από 2 ετών έως 8 ετών, με μέσο όρο τα 4χρόνια [SD 1,6]) με κλινική εικόνα την ημιπληγική εγκεφαλική παράλυση με επίπεδο I στην κλίμακα GMFCS των συμμετεχόντων (Gross Motor Function Classification System : σύστημα ταξινόμησης του επιπέδου κινητικής λειτουργίας). Όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν συμμετοχή σε πρόγραμμα εργοθεραπείας (Ομάδα παρέμβασης n=21 και ομάδα ελέγχου n = 21).

Για να υπολογιστεί το μέγεθος του δείγματος, με βελτίωση περισσότερο από 20% στη δοκιμασία QUEST (Quality of Upper Extremity Skills Test : Δοκιμασία ποιοτικών δυνατοτήτων του άνω άκρου) από τη βασική γραμμή (baseline) χρησιμοποιήθηκε στους υπολογισμούς δύναμης - ισχύος. Αυτός ο βαθμός βελτίωσης επιλέχτηκε βάσει μιας πιλοτικής μελέτης και των στοιχείων αλλαγής από την ελεγχόμενη παρέμβαση (Hickey A and Ziviani J, 1998). Είκοσι συμμετέχοντες ανά ομάδα υπολογίστηκαν να έχουν δύναμη τουλάχιστον 80% για να εντοπίσουν μια διαφορά 10 μονάδων στο αποτέλεσμα της δοκιμασίας QUEST μεταξύ των ομάδων, υποθέτοντας ότι η σταθερή απόκλιση (SD) της αλλαγής στο συνολικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας QUEST ήταν 8,98 μονάδες.

Τα κριτήρια επιλογής των συμμετεχόντων ήταν τα ακόλουθα: η ηλικία πρέπει να είναι από 2 έως 8 ετών με διάγνωση ημιπληγική εγκεφαλική παράλυση παρουσία σπαστικότητας, σημειώνοντας βαθμολογία τουλάχιστον 2 στην κλίμακα Ashworth παρεμποδίζοντας τη λειτουργική κίνηση, τουλάχιστον 10° μοίρες της τροχίας της ενεργητικής κίνησης του ανταγωνιστή μυ κατά τη διάρκεια της χρήσης του μέλους, την εκούσια χρήση των άκρων με τη σύγχρονη παρατήρηση από γονείς και ερευνητή όταν καθοδηγείται να παίζει αμφοτερόπλευρα, πρόσβαση σε πρόγραμμα εργοθεραπείας μετά από την αξιολόγηση στη βασική γραμμή (baseline) και τη γονεϊκή συμφωνία για τη συμμετοχή του παιδιού σε πρόγραμμα στο σπίτι.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα ακόλουθα: έγχυση botulinum τοξίνης A (BTX-A) στο άνω άκρο στους προηγούμενους 12 μήνες, σταθερή - μόνιμη σύσπαση του άνω άκρου μεγαλύτερη των 40° μοιρών, έλλειψη αισθητήριας απάντησης σε ελαφριά επαφή ή πόνο στο επηρεασθέν άκρο. Το παιδί αρνήθηκε ή ήταν ανίκανο σε ποσοστό 100% των περιπτώσεων να εμφανίσει εκούσια κίνηση στο άνω άκρο ως

απάντηση στις οδηγίες των γονέων ή του ερευνητή και ο γονέας επιβεβαίωσε ότι αυτό ήταν σύμφωνο με το επίπεδο χρήσης του άνω άκρου στο σπίτι.

Κατά τη διάρκεια των 16 μηνών της στρατολόγησης των παιδιών, 57 παιδιά ήταν η αρχική επιλογή και 43 εγγράφηκαν. Ένα παιδί απεσύρθηκε από την ομάδα ελέγχου μετά από 1 μήνα λόγω απόστασης και δυσκολιών μεταφοράς. Συνολικά 42 ασθενείς αναλύθηκαν σε κάθε επανεκτίμηση (follow up): 21 παιδιά στην ομάδα παρέμβασης και 21 παιδιά στην ομάδα ελέγχου, όλοι ήταν σε επίπεδο I στην κλίμακα GMFCS.

## **Παρέμβαση**

Και οι δύο ομάδες έλαβαν συμμετοχή σε πρόγραμμα εργοθεραπείας από τον ίδιο εργοθεραπευτή, ενώ επιπλέον η ομάδα παρέμβασης δέχτηκε και ενδομυϊκές εγχύσεις botulinum τοξίνης A (BtA). Η παρεχόμενη θεραπεία βασίστηκε στα καλύτερα διαθέσιμα στοιχεία, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης των εξατομικευμένων οικογενειακών στόχων (π.χ. ανεξάρτητη δυνατότητα ένδυσης ή αθλητική συμμετοχή) σε συνδυασμό με τα αμοιβαία συμφωνηθέντα επίπεδα επίτευξης που αναπτύχθηκαν μέσω δύο συνεντεύξεων. Τα εξατομικευμένα προγράμματα εφαρμογής στο σπίτι αναπτύχθηκαν με την οικογένεια για να προσαρμοστούν στους επιθυμητούς στόχους και σύμφωνα με τα πλαίσια του σπιτιού ή του σχολείου.

Τα προγράμματα που πραγματοποιήθηκαν, περιείχαν μια ακολουθία παρεμβάσεων που προσφέρθηκαν από το θεράποντα, αλλά που καθοδηγήθηκαν από την οικογένεια. Οι παρεμβάσεις περιελάμβαναν τη λειτουργική κατάρτιση, την ενδυνάμωση, τη χρήση ναρθήκων και κηδεμόνων, καθώς και τη κινητική εκμάθηση (Copley J and Kuipers K, 1999, Wilton J, 2003, Steultjens EM, et al 2004).

## **BTX-A παρέμβαση**

Το ηλεκτρομυογράφημα χρησιμοποιήθηκε για να αποκλείσει τη σύσπαση των μυών, για να βοηθήσει στον προσδιορισμό των σπαστικών μυών και για να προσδιορίσει τη διείσδυση στους μύες για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα τραυματισμού άλλων ιστών. Σε όλες τις περιπτώσεις, οι οδηγίες ηλεκτρομυογραφίας (Perotto AO., 1994) χρησιμοποιήθηκαν για να βοηθήσουν στον προσδιορισμό των περιοχών έγχυσης. Για να είναι όσο το δυνατόν πιο ακριβής ο προσδιορισμός του

σωστού σημείου έγχυσης, η διέγερση χρησιμοποιήθηκε σε επίπεδα κατώτατων ορίων μέχρι να παρατηρηθεί κινητική απάντηση στο ερέθισμα. Η επιλογή των μυών για την έγχυση βασίστηκε στο βαθμό σπαστικότητας (τουλάχιστον 2 στη κλίμακα Ashworth), στην κατ' εκτίμηση επίδραση (θετική) στις λειτουργικές δυνατότητες, και στη γονεϊκή προτίμηση εάν η έγχυση botulinum τοξίνης A (BtA) ήταν αποτελεσματική.

Η συνολική εγχυόμενη δόση botulinum τοξίνης A (BtA) BTX-A δεν υπερέβη τις 8U/Kg μονάδες ανά κιλό βάρους σώματος, η οποία είναι χαμηλότερα από την ειδική μέγιστη συνιστώμενη δόση των 12U/Kg ανά συνεδρία (Delgado MR, 2002). Μια κλινική εκτίμηση του πιθανού μεγέθους των μυών χρησιμοποιήθηκε για να καθοδηγήσει τον κατάλληλο υπολογισμό των δόσεων ανά μυ για το σύνολο των 8 μονάδων (κυμαίνεται απο 0,5–2 Μονάδες/Κιλό/Μυς).

Διάλυση 100 μονάδων botulinum τοξίνης A (BtA) με 0,5ml κανονικού αλατούχου διαλύματος, το οποίο είναι πιο συμπυκνωμένο από το συνηθισμένο. Ο όγκος της έγχυσης στο μυ καθορίστηκε από τη δόση ανά μεμονωμένο μυ, ο αριθμός των εγχυόμενων μυών ήταν κατά μέσο όρο 6 (SD 1,05) η συνολική δόση ήταν από 82 έως 220 μονάδες, που σημαίνει μέσος όρος 139 (SD 37,48).

Ένα μείγμα τοπικής αναισθητικής κρέμας, ένυδρης χλωράλης, πεθιδίνης, δροπεριδόλης και μιδαζολάμης χρησιμοποιήθηκε σε διάφορους συνδυασμούς για να επίτευξη επαρκούς νάρκωση και αναλγησίας.

### **Αποτελέσματα**

Το κυρίως αποτέλεσμα της δοκιμασίας QUEST στους 6 μήνες δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0,318$ ). Οι δευτερεύουσες εκβάσεις στον 1, στους 3, και 6 μήνες ευνόησαν την ομάδα παρέμβασης : QUEST ( $p<0.001$ ) Σύμφωνα με την Καναδική κλίμακα εργοθεραπευτικής απόδοσης (απόδοση,  $p=0,002$  ικανοποίηση  $p=0,007$ ) κλίμακα επίτευξη γονεϊκών στόχου γονέων (GAS  $p=0,001$ ), Κλίμακα GAS των θεραπέυτων ( $p<0.001$ ). Παιδιατρική αξιολόγηση του επιπέδου ανικανότητας και λειτουργικών δεξιοτήτων (PEDI) ( $p=0.030$ ), Κλίμακα Ashworth ( $p<0,001$ ). Η κλίμακα PEDI των φροντιστών δεν ήταν σημαντική ( $p=0,140$ ). Η θεραπεία μόνη της είναι αποτελεσματική, αλλά στον 1 μήνα και στους 3 μήνες η ποιότητα της κίνησης είναι καλύτερη όπου η έγχυση botulinum τοξίνης A (BtA) χρησιμοποιείται επίσης. Επιπλέον, η λειτουργικότητα είναι καλύτερη στον 1 μήνα στους 3 και 6 μήνες, που προτείνουν την έγχυση botulinum τοξίνης A (BtA) επαυξάνουν τα αποτελέσματα της



θεραπείας πέρα από τη φαρμακολογική δράση. Τα αποτελέσματα του πρώτου μήνα και των τριών μηνών των κλιμάκων Ashworth και QUEST προτείνουν την ακριβή τοποθέτηση των βελόνων

Δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στην κλίμακα QUEST, COPM, και GAS (θεραπευτών ή οικογένειας), καθώς και στη κλίμακα Ashworth κατά την έναρξη της μελέτης (baseline). Τα αποτελέσματα της κλίμακας PEDI για τους φροντιστές στη βασική γραμμή (baseline) ήταν σημαντικά διαφορετικά, ευνοώντας την ομάδα παρέμβασης. Κατά τη διάρκεια της παρέμβασης, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στη χρήση ναρθήκων (100% για κάθε ομάδα) ή κηδεμόνων ( $n=3$  σε κάθε ομάδα).

Ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων της ομάδας παρέμβασης παρουσίασε αλλαγή περισσότερο από 20% πάνω από τα αποτελέσματα της κλίμακας QUEST στη βασική γραμμή (baseline) έναντι της ομάδας ελέγχου στον πρώτο μήνα (67 εναντίον 19%  $p=0,004$ ) και 3 μήνες (71 εναντίον 33%  $p=0,03$ ), αλλά όχι στους 6 μήνες (52 εναντίον 48%  $p=1,0$ ).

Οι μέγιστες διαφορές στη κλίμακα Ashworth φάνηκαν στον πρώτο και τρίτο μήνα που προτείνεται ότι η έγχυση botulinum τοξίνης A (BtA) ήταν εντοπισμένη με ακρίβεια.

Και η ομάδα παρέμβασης και η ομάδα ελέγχου αύξησαν το μέσο όρο των αποτελέσματα της κλίμακας Family GAS μετά την ολοκλήρωση της μελέτης. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων παρουσίασαν ένα μέγεθος θεραπευτικής δράσης 7,5 βαθμών (95% CI 2,9–12,1  $p=0,001$ ). Αυτό το αποτέλεσμα δείχνει ότι όλα τα παιδιά σημείωσαν πρόοδο προς την επίτευξη των στόχων που τέθηκαν από την οικογένεια αλλά η ομάδα παρέμβασης είχε με συνέπεια μεγαλύτερη βελτίωση που διατηρήθηκε και μετά από την ενεργητική φαρμακολογική δράση της botulinum τοξίνης A (BtA).

Και οι δύο ομάδες αύξησαν το μέσο όρο των αποτελεσμάτων της κλίμακας Therapy GAS μετά την ολοκλήρωση της μελέτης. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων παρουσίασαν ένα μέγεθος θεραπευτικής δράσης 14 βαθμών (95% CI 7,1–21,0  $p<0,001$ ). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι αν και όλα τα παιδιά σημείωσαν πρόοδο προς την επίτευξη των στόχων που τέθηκαν από τους θεράποντες, η ομάδα παρέμβασης είχε τη μέγιστη βελτίωση.

Και οι δύο ομάδες παρουσίασαν σταθερή βελτίωση στην απόδοση και στο επίπεδο ικανοποίησης. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων παρουσίασαν ένα μέγεθος για την απόδοση 0,8 βαθμών (95% CI 0,3–1,3  $p=0,002$ ) και για την ικανοποίηση 0,8 βαθμών (95% CI 0,2–1,4  $p=0,007$ ). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι αν και όλα τα παιδιά βελτιώθηκαν σταθερά σε επίπεδο λειτουργικότητας και σε επίπεδο ικανοποίησης των γονέων τους σχετικά με την απόδοσή τους, η ομάδα παρέμβασης είχε τη με συνέπεια μεγαλύτερη βελτίωση.

Δύο εκπαιδευμένοι, «τυφλοί» εργοθεραπευτές διεξήγαγαν και βαθμολόγησαν την κλίμακα COPM (Law M, et al 1994), η οποία ήταν προσαρμοσμένη για τη χρήση σε παιδιά. Το συνολικό πιθανό αποτέλεσμα ήταν 20 (10 για την απόδοση και 10 για την ικανοποίηση).

Και οι δύο ομάδες παρουσίασαν σταθερή βελτίωση στις λειτουργικές δεξιότητες και στη βοήθεια των φροντιστών. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων παρουσίασαν ένα μέγεθος θεραπευτικής δράσης για τις λειτουργικές δεξιότητες 3,1 βαθμών (95% CI 0,3–6,0  $p=0,03$ ) και για τη βοήθεια των φροντιστών 1,9 βαθμών (95% CI 0,6–4,4  $p=0,140$ ). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι αν και όλα τα παιδιά έκαναν η βελτίωση ήταν σταθερή στο επίπεδο λειτουργικών δεξιοτήτων, η ομάδα παρέμβασης όμως είχε τη μεγαλύτερη βελτίωση. Επίσης δείχνουν ότι αν και όλα τα παιδιά που βελτιώθηκαν στο επίπεδο βοήθεια φροντιστών, με τα αποτελέσματα να είναι υψηλότερα για την ομάδα παρέμβασης, δεν υπάρχει ουσιαστικά σημαντική διαφορά.

Η κλίμακα PEDI (Haley M, et al 1992) βαθμολογήθηκε από τις γονεϊκές συνεντεύξεις. Το συνολικό πιθανό αποτέλεσμα για την αυτοεξυπηρέτηση και τις λειτουργικές δεξιότητες είναι 73, και τη βοήθεια των φροντιστών το μέγιστο αποτέλεσμα είναι 40.

## **Παρατηρήσεις**

Όλες οι αναλύσεις καθορίστηκαν ενδεχομένως με μια προσέγγιση θεραπευτικής πρόθεσης (intention to treat approach)

Υπήρξαν 31 δυσμενή γεγονότα που αναφέρθηκαν από 15 συμμετέχοντες και καμία διαφορά μεταξύ ομάδας. Κανένα γεγονός δεν θεωρήθηκε σχετικό με τη botulinum τοξίνη A (BtA) από την επιτροπή αναθεώρησης υγειονομικών υπηρεσιών της νοτιοανατολικής περιοχής του Σύδνεϋ.

Αυτή η μελέτη περιορίστηκε από την ύπαρξη ενός «τυφλού» αξιολογητή. Και οι γονείς και το παιδί γνώριζαν εάν ή όχι είναι στην ομάδα παρέμβασης επειδή η χρήση ψευδοφάρμακου (placebo) δεν εφαρμόστηκε. Η μελέτη ερευνήσε μόνο μια τεχνική διαχείρισης των εγχύσεων.

### **Αξιολόγηση**

Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη **χαμηλής** ποιότητας μίας και πληρή μόλις τα 3 από τα 10 συνολικά κριτήρια αξιολόγησης της εσωτερικής εγκυρότητας μίας μελέτης.

#### **3.1.7 Δοκιμασία Fehlings D. et al 2001**

##### **Μέθοδος**

Η ερευνητική ομάδα της μελέτης αυτής δημοσίευσε προηγουμένως μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη καταδεικνύοντας ότι η έγχυση botulinum τοξίνης A (BtA) βελτιώνει τη λειτουργικότητα του άνω άκρου σε παιδιά με σπαστική εγκεφαλική παράλυση (Fehlings D., et al 2000). Στη παρούσα μελέτη, αξιολογήθηκαν τα χαρακτηριστικά παιδιών που προβλέπουν μια θετική απάντηση στις εγχύσεις botulinum τοξίνης A (BtA). Η ομάδα παρέμβασης διαιρέθηκε σε θετικά λειτουργικούς ανταποκριτές και σε μη ανταποκρινομένους χρησιμοποιώντας ένα αποτέλεσμα περικοπών με βάση την μεταβολή 10 σημείων στην κλίμακα QUEST (Quality of Upper Extremity Skills Test: ποιοτική δοκιμασία των δεξιοτήτων του άνω άκρου).

Η ομάδα των παιδιών που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν τις εγχύσεις botulinum τοξίνης A (BtA) βελτίωσε τη λειτουργικότητα τους σημαντικά έναντι της ομάδας ελέγχου. Εντούτοις, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι μέσα στα 14 παιδιά της ομάδας παρέμβασης, υπήρξε ιδιαίτερη μεταβλητότητα στην αναταπόκριση τους. Εννέα από τα 14 παιδιά βελτιώθηκαν, πέντε παιδιά δεν είχαν αξιολογητή αύξηση της λειτουργικότητας τους. Για το θεράποντα ιατρό είναι σημαντικό να έχει οδηγίες για την επιλογή των παιδιών που θα μπορούν να ωφεληθούν από την παρέμβαση με botulinum τοξίνης A (BtA) για τη σπαστικότητα του άνω άκρου.

##### **Συμμετέχοντες**

Τριάντα παιδιά με σπαστική ημιπληγία, ηλικίας από 2,5 ετών έως 10 ετών (ομάδα παρέμβασης n = 14 και ομάδα ελέγχου n = 16), με εύρος τροχιάς της

παθητικής κίνησης μέσα στα φυσιολογικά όρια, με τη δυνατότητα εμφάνισης περιφερειακής κίνησης στο άνω άκρο, με αποτελέσματα στη τροποποιημένη κλίμακα σπαστικότητας Ashworth (Bohannon RW. and Smith MB. 1987) μεγαλύτερα ή ίσα του 2 στον αγκώνα, στον καρπό ή τον αντίχειρα, στρατολογήθηκαν και ορίστηκαν τυχαία να λάβουν είτε την έγχυση botulinum τοξίνης A (BtA) από 2 έως 5U/Kg μονάδες ανα κιλό βάρος σώματος, σε μια ή περισσότερες από τρεις μυϊκές ομάδες (δικέφαλοι μύες, παλαμιαίοι μύες αντιβράχιου, προσαγωγή του αντίχειρα) σε συνδυασμό με εργοθεραπεία είτε την παρακολουθήσει προγράμματος εργοθεραπείας μόνο.

Είκοσι πρόσθετα παιδιά εξετάστηκαν για τη μελέτη και αποκλείστηκαν δεδομένου ότι δεν ικανοποίησαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας (13 είχαν αποτελέσματα στην κλίμακα Ashworth < 2, έξι είχαν δεν είχαν την ικανότητα να αρχίσουν μία εκούσια κίνηση στο άνω άκρο και δύο είχαν μόνιμες συσπάσεις).

## **Παρέμβαση**

Η βασική λειτουργική έκβαση ήταν η ποιοτική δοκιμασία των δεξιοτήτων του άνω άκρου (QUEST : Quality of Upper Extremity Skills Test) (DeMatteo C, et al 1992, DeMatteo C, et al 1993). Αυτή η δοκιμασία πραγματοποιήθηκε από έναν εκπαιδευμένο εργοθεραπευτή, «τυφλό» ως προς την κατανομή όπως και ποιά ομάδα του έχει ανατεθεί. Η κλίμακα QUEST είναι ένα αντικειμενικό σταθμισμένο εργαλείο που αξιολογεί την ποιότητα της λειτουργικότητας του άνω άκρου σε τέσσερις τομείς : μεμοιωμένη κίνηση, λαβή άκρας χειρός, άρση βάρους και προστατευτική αντίδραση έκτασης. Τα αποτελέσματα από την κλίμακα QUEST υπολογίζονται ως ποσοστά με μέγιστο αποτέλεσμα το 100 αντιπροσωπεύοντας την «φυσιολογική» λειτουργικότητα.

Οι πληροφορίες που λήφθηκαν στη βασική γραμμή της μελέτης (baseline) ήταν για τους ακόλουθους παράγοντες : Τα αποτελέσματα στη κλίμακα QUEST, τα αποτελέσματα της κλίμακας παιδιατρικής αξιολόγησης του επιπέδου αυτοεξυπηρέτησης (PEDI) (Haley M, et al 1992, Haley M, et al 1993), η ηλικία, η δύναμη λαβής της άκρας χείρας, και ο βαθμός σπαστικότητας του άνω άκρου. Ο τελευταίος παράγοντας υπολογίστηκε ως μέσος όρος των αποτελεσμάτων της τροποποιημένης κλίμακας Ashworth για την κάμψη των αγκώνων, την κάμψη των καρπών, τον πρηνισμό του αντιβράχιου και την αντίθεση του αντίχειρα. Η δύναμη της λαβής της άκρας χείρας μετρήθηκε με ένα τροποποιημένο σφυγμομανόμετρο (Helewa A, et al 1981). Η ομάδα παρέμβασης διαιρέθηκε σε θετικά λειτουργικούς

ανταποκριτές και σε μη ανταποκρινομένους χρησιμοποιώντας ένα αποτέλεσμα περικοπών με βάση την μεταβολή 10 σημείων στην κλίμακα QUEST (Quality of Upper Extremity Skills Test : ποιοτική δοκιμασία των δεξιοτήτων του άνω άκρου).

### **Αποτελέσματα**

Συνολικά 29 παιδιά ολοκλήρωσαν τη μελέτη, 14 στην ομάδα παρέμβασης και 15 στην ομάδα ελέγχου. Στη κλίμακα QUEST παρατηρήθηκε μία σημαντική βελτίωση η οποία ευνοεί την ομάδα παρέμβασης σχετικά με μια διπλής κατεύθυνσης ανάλυση της διακύμανσης ( $F = 4,69$ ,  $DF = 1,83$ ,  $p = 0,039$ ). Η παρέμβαση με botulinum τοξίνη A (BtA) συνδέθηκε επίσης με μια βελτίωση στο τομέα της αυτοεξυπηρέτησης στη κλίμακα PEDI ( $F = 4,68$ ,  $DF = 1,82$ ,  $p = 0,04$ ).

Στη βασική γραμμή (baseline) η δύναμη λαβής της άκρας χείρας ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ανταποκρινόμενους έναντι των μη ανταποκρινομένων με  $p\text{-value} = 0,001$ . Η δύναμη λαβής στους ανταποκρινόμενους είχε ένα εύρος από 60 έως 84 mmHg στη βασική γραμμή (baseline). Η δύναμη λαβής στους μη ανταποκρινομένους κυμάνθηκε από 30 έως 52 mmHg. Μια ομάδα νεαρής ηλικίας ανταποκρινόμενων έναντι μίας ομάδας μη ανταποκρινόμενων εμφάνισε μία σημαντικότητα με  $p\text{-value} = 0,05$ . Μετά από ρύθμιση για πιθανές επιδράσεις από την ηλικία στα επίπεδα της δύναμης της λαβής με μια ανάλυση της διαδικασίας συνδιακύμανσης (covariance), η διαφορά στη δύναμη της λαβής στη βασική γραμμή (baseline) παρέμεινε σημαντική με  $p\text{-value} = 0,002$ . Ο συσχετισμός της ηλικίας με τη αλλαγή της λειτουργικότητας, προσεγγίστηκε αλλά δεν έφθασε σε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p = 0,10$ ).

### **Παρατηρήσεις**

Δεν αναφέρεται εάν οι αναλύσεις καθορίστηκαν με μια προσέγγιση θεραπευτικής πρόθεσης (intention to treat approach)

Ένας από τους κύριους περιορισμούς αυτής της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης είναι το μικρό μέγεθος του δείγματος.

## **Αξιολόγηση**

Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη **χαμηλής** ποιότητας μίας και πληρή μόλις τα 3 από τα 10 συνολικά κριτήρια αξιολόγησης της εσωτερικής εγκυρότητας μίας μελέτης.

### **3.1.8 Δοκιμασία Fehlings D. et al 2000**

#### **Μέθοδος**

Το Καναδικό Συμβούλιο Ηθικής, δεν χορήγησε την έγκριση για μια διπλή «τυφλή» μελέτη botulinum τοξίνης A (BtA), στην οποία η ομάδα ελέγχου θα ελάμβανε μία ενδομυϊκή έγχυση αλατούχου διαλύματος. Μία διαδικασία που θεωρήθηκε επίπονο για τη χρήση ψευδοφαρμάκου (placebo) στη μελέτη (Medical Research Council of Canada 1987). Όταν τα κριτήρια επιλεξιμότητας ικανοποιήθηκαν και η γραπτή συγκατάθεση λήφθηκε, τα παιδιά ορίστηκαν τυχαία, με τη χρησιμοποίηση μίας φόρμας τυχαίων αριθμών που ορίζονται από μία γεννήτρια, σε μια ομάδα παρέμβασης και σε μία ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα παρέμβασης χορηγήθηκε μια ενδομυϊκή έγχυση botulinum τοξίνης A (BtA), με δοσολογία από 2 έως 6 U/Kg μονάδες ανά κιλό βάρους σώματος, τουλάχιστον σε μία ή περισσότερες από τρεις μυϊκές ομάδες (δικέφαλος μύς, μύες παλαμιαίας επιφάνειας του αντιβραχίου, προσαγωγός μύς του αντίχειρα) σε συνδυασμό με ένα πρόγραμμα εργοθεραπείας. Ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε πρόγραμμα εργοθεραπείας μόνο. Η τοπογραφική θέση της έγχυσης καθορίστηκε με βάση την ανατομία της περιοχής και τη ψηλάφηση μυών (Russman BS, et al 1997).

Και οι δύο ομάδες συμμετείχαν σε πρόγραμμα εργοθεραπείας με συνιστώμενη επαναληπτικότητα μία φορά κάθε δύο εβδομάδες. Χρησιμοποιήθηκε ένα εγχειρίδιο με οδηγίες σχετικά με το πρόγραμμα εργοθεραπείας για τις δύο ομάδες, το οποίο στάλθηκε σε κάθε έναν από τους συμμετέχοντες εργοθεραπευτές. Οι οδηγίες βασίστηκαν σε μία κλασσική πρακτική για τη θεραπευτική διαχείριση της σπαστικής ημιπληγίας και ενσωματωμένη με δραστηριότητες για την ενδυνάμωση του άνω άκρου και την ανάπτυξη δεξιοτήτων για τις καθημερινές δραστηριότητες (Exner CE, 1989).

Τα παιδιά αξιολογήθηκαν στη βασική γραμμή (baseline) και στον 1 μήνα, στους 3 μήνες, και στους 6 μήνες. Ένας ανακριτής, «τυφλός» ως προς ποιά ομάδα του έχει ανατεθεί κάθε φορά, ανέλαβε την αντικειμενική εκτίμηση όλων των

αποτελεσμάτων. Η βασική αξιολόγηση επικεντρώθηκε στα αποτελέσματα της κλίμακας QUEST (DeMatteo C, et al 1993). Πρόκειται για μία αντικειμενική σταθμισμένη κλίμακα αξιολόγησης της ποιότητας της λειτουργικότητας του άνω άκρου, η οποία επικεντρώνεται σε 4 τομείς: στη εκτέλεση μίας μεμονωμένης κίνησης (μια μεμονωμένη κίνηση μίας άρθρωσης του άνω άκρου, αντιμετωπίζοντας μία μορφή της σπαστικής συνεργείας), λαβή σύλληψης, προστατευτική αντίδραση έκτασης, και άρση βάρους. Τα αποτελέσματα για την κλίμακα QUEST υπολογίζονται ως ποσοστό με μέγιστο αποτέλεσμα το 100. Η κλίμακα QUEST σχεδιάστηκε με την ελάχιστη αναπτυξιακή αλληλουχία έτσι ώστε η βαθμολόγηση να απεικονίζει τη δριμύτητα της ανικανότητας παρά την ηλικία.

Ένα φροντιστής αξιολόγησε τις δραστηριότητες του παιδιού στην καθημερινότητα με τη χρήση της κλίμακας της παιδιατρικής αξιολόγησης του επιπέδου ανικανότητας (PEDI) (Haley M, et al 1993). Ο τομέας της κλίμακας PEDI σχετικά με το βαθμό αυτοεξυπηρέτησης του παιδιού έχει 73 στοιχεία σε 15 κατηγορίες, όπως η πλύση των χεριών. Η βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 100 και βασίζεται στο μοντέλο κλίμακα Rasch. Η κλίμακα PEDI έχει σχεδιαστεί για να μετράει τη λειτουργικότητα στα παιδιά με ειδικές ανάγκες και έχει καθιερώσει την αξιοπιστία, την εγκυρότητα, και την ανταπόκριση (Haley M, et al 1993).

Οι υπόλοιπες μετρήσεις συμπεριλαμβάνουν χειροκίνητο γωνιόμετρο για τη μέτρηση του εύρους τροχιάς της παθητικής κίνησης τροποποιημένο σφυγμομανόμετρο για τη μέτρηση της δύναμης λαβής της άκρας χείρας (Helewa A, et al 1981) και τη τροποποιημένη κλίμακα Ashworth για τη βαθμολόγηση της σπαστικότητας στην έκταση του αγκώνα, την έκταση του καρπού, τον υπτιασμό του αντιβράχιου, και την έκταση του αντίχειρα (Bohannon RW and Smith MB, 1987).

### **Συμμετέχοντες**

Τα παιδιά που επιλέχθηκαν για τη μελέτη αυτή πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: ηλικία από 2,5 έως 10 ετών με διάγνωση εγκεφαλική παράλυση και κλινική εικόνα ημιπληγίας με μέτριου βαθμού σπαστικότητα στον αγκώνα, τον καρπό, ή τον αντίχειρα με βαθμολόγηση στην τροποποιημένη κλίμακα Ashworth  $\geq 2$  (Bohannon RW and Smith MB, 1987). Πλήρες εύρος τροχιάς της παθητικής κίνησης (που καθορίζεται σε αυτήν την μελέτη ως έκταση του αγκώνων στην ουδέτερη θέση, έκταση του καρπού στις 30<sup>0</sup> μοίρες από την ουδέτερη θέση με τα δάχτυλα εκτεταμένα, υπτιασμός του αντιβράχιου στις 30<sup>0</sup> μοίρες από την ουδέτερη θέση, και

έκταση του αντίχειρα) και δυνατότητα εμφάνισης εκούσιας κίνησης των δακτύλων. Τα παιδιά τα οποία αποκλείστηκαν χρησιμοποιούσαν έναν άκαμπτο νάρθηκα ώστε να τους επιτρέπεται ενεργητική κίνηση στο χέρι.

Πενήντα παιδιά αξιολογήθηκαν, είκοσι δεν ικανοποιήσουν τα κριτήρια επιλογής (13 παιδιά είχαν αποτέλεσμα στη κλίμακα Ashworth  $< 2$ , 6 είχε μια ανικανότητα να εμφανίσουν μία εκούσια κίνηση στο εμπλεκόμενο χέρι, και 2 παιδιά είχαν μόνιμη σύσπαση). Τριάντα παιδιά αρχικά στρατολογήθηκαν στη μελέτη και στη συνέχεια ορίστηκαν τυχαία στην ομάδα παρέμβασης ( $n = 15$ ) και ομάδα ελέγχου ( $n = 15$ ). Τελικά 29 παιδιά ολοκλήρωσαν τη μελέτη (ομάδα παρέμβασης  $n = 14$  και ομάδα ελέγχου  $n = 15$ ), το τριακοστό παιδί από την αρχικό σύνολο των παιδιών αποχώρησε από την ομάδα από την ομάδα παρέμβασης (drop out) ένα μήνα από την αρχική αξιολόγηση.

### **Αποτελέσματα**

Η ομάδα παρέμβασης έλαβε ένα μέσο όρο 11,93 (SD 6,89) συνεδριών εργοθεραπείας, και η ομάδα ελέγχου έλαβε έναν μέσο όρο 16,07 (SD 7,60) συνεδριών εργοθεραπείας καθ'όλη τη περίοδο των 6 μηνών της μελέτης. Αυτή η διαφορά ευνόησε την ομάδα ελέγχου αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p = 0,74$ ).

Η αξιοπιστία της μεθόδου test-retest για τις γωνιομετρικές μετρήσεις και τη δύναμη λαβής αξιολογήθηκε πριν από μελέτη στα παιδιά με σπαστικότητα στο άνω άκρο και βρέθηκε να είναι υψηλή, με συντελεστή συσχετισμού από 0,58 έως 0,97 (Glazier JN, et al 1997).

Η συνολική βαθμολόγηση για τη εμπλεκόμενο άνω άκρο στην κλίμακα QUEST, εμφάνισε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση, ευνοώντας την ομάδα παρέμβασης σχετικά με τη μέθοδο ANOVA ( $F = 4,69$ ,  $df = 1,83$   $p = 0,039$ ).

Η θεραπεία με botulinum τοξίνη A (BtA) συνδέεται επίσης με μια βελτίωση του βαθμού αυτοεξυπηρέτησης σύμφωνα με τη κλίμακα παιδιατρικής αξιολόγηση του επιπέδου ανικανότητας (PEDI) ( $F = 4,68$ ,  $df = 1,82$   $p = 0,04$ ). Καμία σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και τις ομάδας ελέγχου δεν εντοπίστηκε στη δύναμη της λαβής της άκρας χείρας, στα αποτελέσματα της κλίμακας Ashworth, και στα αποτελέσματα των γωνιομετρήσεων.

Οι εγχύσεις στην ομάδα παρέμβασης στο σύνολο τους δεν παρουσίασαν παρενέργειες. Εκτός από ένα παιδί που εμφάνισε μία προσωρινή απώλεια της δύναμη



λαβής της άκρας χείρας που διέρκησε 2 εβδομάδες. Καμία άλλη παρενέργεια δεν σημειώθηκε.

### **Παρατηρήσεις**

Οι εγχύσεις botulinum τοξίνης A (BtA) πραγματοποιήθηκαν χωρίς ηλεκτρομυογραφική καθοδήγηση. Αυτό έχει το πλεονέκτημα να μην απαιτείται νάρκωση.

### **Αξιολόγηση**

Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη **χαμηλής** ποιότητας μίας και πληρή μόλις τα 3 από τα 10 συνολικά κριτήρια αξιολόγησης της εσωτερικής εγκυρότητας μίας μελέτης.

#### 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση δεν βρήκε επαρκή στοιχεία για να υποστηρίξει ή να αντικρούσει την αποτελεσματικότητα botulinum τοξίνης A (BtA) ως μία επίπλεον παρέμβαση για τη θεραπεία του άνω άκρου σε παιδιά με σπαστική εγκεφαλική παράλυση. Συνιστάται και πρέπει η χρήση botulinum τοξίνης A (BtA) στο άνω άκρο να παραμείνει μέρος μιας κλινικής δοκιμασίας έως ότου η ένδειξη είναι σαφέστερη.

Η χρήση botulinum τοξίνης A (BtA) στο άνω άκρο σε παιδιά με σπαστική εγκεφαλική παράλυση πρέπει ακόμα να θεωρείται πειραματική, λαμβάνοντας υπόψη τη σπανιότητα των στοιχείων για την παρέμβαση και εφαρμογή της εγχυόμενης botulinum τοξίνης A (BtA). Απαιτούνται περαιτέρω μεγαλύτερες μελέτες για να ερευνήσουν τη δράση των εγχύσεων botulinum τοξίνης A (BtA). Οι εγχύσεις πρέπει να έχουν μία σημαντική επίδραση – βελτίωση στις ζωές των παιδιών. Οποιοσδήποτε αλλαγές στον μυϊκό τόνο, στο βαθμό σπαστικότητας ή στο εύρος τροχίας της κίνησης μίας άρθρωσης πρέπει να συνδεθεί με την ενίσχυση της δυνατότητα ενός παιδιού να χρησιμοποιεί τα χέρια του, για να συμμετέχει στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και να αυξήσει το βαθμό αυτοεξυπηρέτησης του. Μία μελλοντική έρευνα, εκτός από τη χρησιμοποίηση μεγαλύτερων μεγεθών δείγματος πρέπει να χρησιμοποιήσει αξιόπιστα και έγκυρα αποτελέσματα έτσι ώστε ο βαθμός των δυνατοτήτων των παιδιών να χρησιμοποιούν τα χέρια τους για να πραγματοποιήσουν τις απαραίτητες καθημερινές τους δραστηριότητες – ανάγκες και οι οικογενειακοί στόχοι να οδηγούν στη χρήση εγχύσεων botulinum τοξίνης A (BtA).

Εκτός από τη μέτρηση των αποτελεσμάτων της έγχυσης botulinum τοξίνης A (BtA) υπάρχουν και πολλά άλλα ζητήματα που υποστηρίζουν τη χρήση botulinum τοξίνης A (BtA), τα οποία επικυρώνουν την προσπάθεια της έρευνας.

Αυτά περιλαμβάνουν:

- Τα παιδιά για να ανταποκριθούν στις εγχύσεις botulinum τοξίνης A (BtA) εξαρτώνται παραδείγματος χάριν, από την ηλικία, τη δριμύτητα της σπαστικότητας, το βαθμός ελλείματος της διανοητικότητας, την αισθητήρια θέση του σώματος και το βαθμό εκούσιου ελέγχου των κινήσεων.
- Οι εκβάσεις της χρησιμοποίησης διάφορων τεχνικών εντοπισμού των μυών με ηλεκτρική διέγερση.

- Ο αντίκτυπος των διαφορετικών τύπων της botulinum τοξίνη A (BtA), η δοσολογία, ο προγραμματισμός του σχήματος των εγχύσεων σε περιπτώσεις πολλαπλών εγχύσεων ανά μυ.
- Τα αποτελέσματα της παροχόμενης θεραπείας μετά από τις εγχύσεις. Κλινικά προτείνεται ότι εκμεταλλεύοντας τη χρονική περίοδο μετά από τις εγχύσεις μπορούν να ενισχύσουν τα αποτελέσματα. Οι θεραπείες μπορεί να περιλαμβάνουν διάφορες εργοθεραπευτικές παρεμβάσεις (π.χ. NDT, τεχνικές κινητικής εκπαίδευσης, νάρθηκες, κηδεμόνες), και ο περιορισμός της κίνησης αποτελεί μέρος της θεραπείας. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στο συγχρονισμό της εφαρμογής της παρέμβασης και στη συχνότητα και στην ένταση της θεραπείας.
- Μια οικονομική ανάλυση του κόστους των εγχύσεων botulinum τοξίνης A (BtA) που να εξασφαλίζει ότι η βέλτιστη διαχείριση (που μπορεί να περιλαμβάνει πολλαπλές εγχύσεις και θεραπεία μετά την διαδικασία της έγχυσης) είναι οικονομικώς αποδοτικότερη σε περίπτωση που συγκριθεί με εναλλακτικές παρεμβάσεις.
- Ο αντίκτυπος των πολλαπλών εγχύσεων συμπεριλαμβανομένου του συγχρονισμού των εγχύσεων, των αθροιστικών αποτελεσμάτων και της έκτασης της βιολογικής αντίστασης στην επαναλαμβανόμενη έγχυση.
- Απαιτούνται μακροπρόθεσμες μελέτες για να καθορίσουν εάν τα αποτελέσματα διατηρούνται.

Η εφαρμογή των περισσότερων κλιμάκων και εργαλείων βασίζεται στους φροντιστές και επαγγελματίες υγείας, οι οποίοι είναι αρκετά εξοικειωμένοι με τα παιδιά και ως εκ τούτου είναι σε θέση να παρατηρηθούν ακόμη και μικρές αλλαγές στη κινητική τους κατάσταση και στη συμπεριφορά τους γενικότερα.

Ο αριθμός των μελετών που υπάρχουν για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας σε παιδιά με σπαστική εγκεφαλική παράλυση με την εφαρμογή botulinum τοξίνης A (BtA) είναι μικρός, με αποτέλεσμα να μην επιτρέπεται η εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με την αποτελεσματικότητα της έγχυσης botulinum τοξίνης A (BtA).

Επομένως, απαιτείται περαιτέρω μελέτη της ανταπόκρισης στη χορήγηση botulinum τοξίνης A (BtA) καθώς και την επίδραση της στη λειτουργικότητα του εγχυόμενου άνω άκρου.

## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η botulinum τοξίνη A (BtA) ως προσθήκη στην θεραπεία του άνω άκρου σε παιδιά με σπαστική εγκεφαλική παράλυση γίνεται ευρέως χρησιμοποιήσιμη σε κέντρα αποκατάστασης. Στο σύνολο οκτώ τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs) έχουν εξετάσει τα αποτελέσματα botulinum τοξίνη A (BtA) στο άνω άκρο.

Οι αναλύσεις των περισσότερων μελετών δεν αναφέρουν ή δεν καθορίστηκαν ενδεχομένως με μια προσέγγιση θεραπευτικής πρόθεσης (intention to treat approach) εκτός από τις μελέτες των Lowe K. 2007 και Wallen M. 2007.

Οι ομάδες παρέμβασης και ελέγχου στις υπο αξιολόγηση μελέτες δεν αναφέρουν εάν ήταν ομοιογενής. Συγκεκριμένα οι μελέτες Lowe K. et al 2007, Rameckers EA. et al 2007, Kawamura A. et al 2007 και Russo RN. et al 2007 δεν αναφέρουν στοιχεία σχετικά με την ομοιογένεια των ομάδων.

Οι δοκιμασίες περιείχαν μικρό δείγμα συμμετεχόντων, 42 συμμετέχοντες στη δοκιμασία Lowe (Lowe K. et al, 2007), 20 συμμετέχοντες στη δοκιμασία Rameckers (Rameckers EA. et al 2007), 39 συμμετέχοντες στη δοκιμασία Kawamura (Kawamura A. et al, 2007), 43 συμμετέχοντες στη δοκιμασία Russo (Russo RN, et al 2007), 80 συμμετέχοντες στη δοκιμασία Wallen (Wallen M, et al 2007), 42 συμμετέχοντες στη δοκιμασία Lowe (Lowe K, et al 2006), 30 συμμετέχοντες στη δοκιμασία Fehlings (Fehlings D, et al 2001) και 29 συμμετέχοντες στη δοκιμασία Fehlings (Fehlings D, et al 2000).

Η μελέτη με τη μεγαλύτερη εσωτερική εγκυρότητα (Lowe K, et al 2006), μας δείχνει πως η αποδοτικότερη αντιμετώπιση της σπαστικότητας είναι ο συνδυασμός εργοθεραπείας και έγχυσης botulinum τοξίνης A (BtA) για ένα ικανοποιητικό χρονικό διάστημα πέραν των 12 μηνών (η συγκεκριμένη μελέτη εφαρμόστηκε για χρονικό διάστημα 30 μηνών). Σε εξαμηνιαία διαστήματα, χρησιμοποιήθηκαν συνεντεύξεις για να αναπτύξουν ατομικά προγράμματα θεραπείας στο σπίτι ενώ χορηγήθηκε υποστήριξη στους γονείς για να τους βοηθήσει να εφαρμόσουν το πρόγραμμα με βάση το πρωτόκολλο (Novak I, et al 2007). Τα προγράμματα θεραπείας στο σπίτι στη παρούσα μελέτη επέφεραν τα ίδια στοιχεία με την προγενέστερη μελέτη (προ 6 μηνών): λειτουργική εκπαίδευση, κηδεμόνες, νάρθηκες, και κινητική εκμάθηση. Οι λεπτομέρειες για τις εγχύσεις για τη χρονική περίοδο των

έξι μηνών ήταν: ο μέσος όρος του συνολικού αριθμού των μονάδων ανά κιλό βάρους σώματος ήταν 7,6 (SD = 0,52, ελάχιστη : 5,5, ανώτατη : 8,0).

Η μελέτη της εσωτερικής εγκυρότητας παρατίθεται αναλυτικά για κάθε μελέτη (Πίνακας 3).

Ένας βασικός περιορισμός των περισσότερων μελετών, εκτός από τη μελέτη Kawamura (Kawamura A, et al 2007), ήταν η απουσία διπλής «τυφλής» επανεκτίμησης των αποτελεσμάτων και σε ορισμένες άλλες (μελέτες) η αδυναμία να δοθεί ψευδοφάρμακο (placebo). Οι οικογένειες και τα παιδιά γνώριζαν εάν τους χορηγήθηκαν δύο ή τρεις εγχύσεις botulinum τοξίνης A (BtA) σε συνδυασμό ή όχι με πρόγραμμα εργοθεραπείας, αφού η χρήση ψευδοφαρμάκου (placebo) δεν εφαρμόστηκε (πιθανόν λόγω απαίτησης για γενική αναισθησία). Τα παιδιά και οι οικογένειες τους ήξεραν την ομάδα στην η οποία είχαν τοποθετηθεί. Αυτό μπορεί να είχε οδηγήσει σε ακούσια κοινοποίηση, η οποία μπορεί να είχε επηρεάσει τα αποτελέσματα. Αυτά τα μεθοδολογικά προβλήματα στην παιδιατρική έρευνα είναι δύσκολο να υπερνικηθούν (Caldwell PH, et al 2004).

Επιπλέον, υποστηρίζεται ότι οι δοκιμές φαρμάκων πρέπει να εξετάσουν το φάρμακο ενάντια στην τυποποιημένη θεραπεία και όχι το ψευδοφάρμακο μόνο (Sutcliffe AG.,2006). Οι εγχύσεις botulinum τοξίνης A (BtA) πραγματοποιήθηκαν χωρίς ηλεκτρομυογραφική καθοδήγηση στις περισσότερες μελέτες, οι μελέτες αυτές ήταν Rameckers EA, et al. 2007, Kawamura A, et al 2007, Wallen M, et al 2007, Fehlings D, et al 2001 και Fehlings D, et al 2001. Αυτό έχει το πλεονέκτημα να μην απαιτείται νάρκωση.

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες στην διανομή της botulinum τοξίνης A (BtA) που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη δόση. Αυτοί είναι ο βαθμός της διάλυσης, ο όγκος που εγχύεται, ο αριθμός και η κατανομή των νευρομυϊκών συνάψεων μέσα στο μυ, και η τεχνική έγχυσης της botulinum τοξίνης A (BtA). Είναι σημαντικός παράγοντας για την καθοδήγηση της επιλογής της δοσολογίας, ο αριθμός των νευρομυϊκών συνάψεων και η κατανομή τους μέσα στις μυϊκές ομάδες του άνω άκρου. Αν και υπάρχουν μερικά προκαταρκτικά στοιχεία διαθέσιμα για τον αριθμό και τη θέση των νευρομυϊκών συνάψεων μέσα στους μύς του άνω άκρου, (Koman LA, et al 2003) αυτά δεν είναι επαρκή ακόμα για να καθοδηγήσουν την δοσολογία (Kinnett D, 2004). Εντούτοις, είναι γνωστό ότι ο αριθμός νευρομυϊκών συνάψεων είναι σταθερός και δεν αυξάνεται με την ηλικία. (Christensen E, 1959).

Ακόμα, η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό του μυ που θα πραγματοποιηθεί η έγχυση μπορεί επίσης να αλληλεπιδράσει με τη δόση. Οι ανατομικές γνώσεις και η ψηλάφιση που χρησιμοποιήθηκαν για να εγχύσουν την botulinum τοξίνη A (BtA) στου μυς, αποτελεί έναν πιθανόν περιορισμό μίας μελέτης.

Εκτός από τη ταλαιπωρία των εγχύσεων, τα μόνα δυσμενή γεγονότα που καταγράφησαν ήταν μία παροδική - προσωρινή αδυναμία : στη δοκιμασία Lowe (Lowe K, et al 2007) υπήρξαν 55 δυσμενή γεγονότα κατά τη διάρκεια της μελέτης. Από αυτά τα περιστατικά, δύο ήταν σοβαρά (δυσλειτουργία μετακίνησης και επιληψία), οκτώ περιστατικά ήταν μέτρια, και τα υπόλοιπα ήπια. Κανένα περιστατικό δεν θεωρήθηκε να συγχέεται με τις εγχύσεις botulinum τοξίνης A (BtA). Στη δοκιμασία Rameckers (Rameckers EA, et al 2007) δεν αναφέρονται άλλα δυσμενή γεγονότα εκτός απο μία παροδική εμφάνιση κόπωσης στα παιδιά ακριβώς μετά απο την δοκιμασία. Στην επόμενη δοκιμασία Kawamura (Kawamura A, et al 2007) η πιο κοινή παρενέργεια που αναφέρεται ήταν η εμφάνιση αδυναμίας στη λαβή της άκρας χείρας σε τρία παιδιά στην ομάδα χορήγησης χαμηλής-δόσης και δύο παιδιά στην ομάδα χορήγησης υψηλής δόσης. Όλοι είχαν πλήρη αποκατάσταση της δύναμης λαβής τους. Τρεις συμμετέχοντες εξέθεσαν γενική κούραση (δύο στη ομάδα χαμηλής δόσης και ένα παιδί στην ομάδα υψηλής-δόσης). Στη δοκιμασία Russo (Russo RN, et al 2007) υπήρξαν 29 δυσμενή γεγονότα που αναφέρθηκαν από 20 συμμετέχοντες πέραν των 6 μηνών. Τα πιο συχνά αναφερόμενα δυσμενή γεγονότα κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν η αδιαθεσία μετά από τη χορήγηση του αναισθητικού (εμετός και βήχας) σε 4 παιδιά και την υπερβολική αδυναμία στο επηρεασθέν άκρο σε 5 παιδιά. Στη δοκιμασία Wallen (Wallen M, et al 2007) η συχνότητα των δυσμενών γεγονότων για κάθε ομάδα που μπορεί να είχε συνδεθεί με τις εγχύσεις ή τη νάρκωση ήταν η ακόλουθη: ομάδα παρέμβασης με botulinum τοξίνη A (BtA) σε συνδυασμό με εργοθεραπεία είχε 5 περιστατικά (ναυτίας και εμετού 3 ημέρες μετα την έγχυση, άστατος μερικές ημέρες μετά από την έγχυση, εμετός μετά απο την νάρκωση, συμπτώματα γρίπης 2 εβδομάδες μετά την έγχυση, συμπτώματα γρίπης 2 εβδομάδες μετά την έγχυση, άρρωστος με βήχα 2-3 εβδομάδες μετά την έγχυση) και η ομάδα παρέμβασης μόνο με botulinum τοξίνη A (BtA) είχε 4 περιστατικά (νυχτερινός πυρετός 2 εβδομάδες μετά την έγχυση, επώδυνος καρπός 2 εβδομάδες μετά την έγχυση, μόλυνση του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, επώδυνο χέρι 2 ημέρες μετά την έγχυση). Κανένα παιδί ή καμία οικογένεια δεν ανέφεραν την εμφάνιση υπερβολικής αδυναμίας στο άνω άκρο μετά από τις εγχύσεις. Η ομάδα παρέμβασης

μόνο με πρόγραμμα εργοθεραπείας, στην οποία δεν δόθηκε καμία νάρκωση παρουσίασε 4 περιστατικά (ασθένεια στη πρώτη εβδομάδα, ασθένεια στη δεύτερη εβδομάδα μετά τη βασική γραμμή, άρρωστος στην επίσκεψη της δεύτερης εβδομάδας, άρρωστος με αναφυλαξία από τη δεύτερη μέχρι τη τέταρτη εβδομάδα από τη βασική γραμμή). Η ομάδα ελέγχου δεν ανέφερε κανένα δυσμενές γεγονός. Η δοκιμασία Lowe (Lowe K, et al 2006) εμφάνισε 31 δυσμενή γεγονότα που αναφέρθηκαν από 15 συμμετέχοντες και καμία διαφορά μεταξύ ομάδας. Κανένα γεγονός δεν θεωρήθηκε σχετικό με τη botulinum τοξίνη A (BtA) από την επιτροπή αναθεώρησης υγειονομικών υπηρεσιών της νοτιοανατολικής περιοχής του Σύδνεϋ. Στη δοκιμασία Fehlings (Fehlings D, et al 2001) ανεφέρει περιπτώσεις εμφανίσεις παρενεργειών μετά από τη χορήγηση botulinum τοξίνης A (BtA). Στη δοκιμασία Fehlings (Fehlings D, et al 2000) οι εγχύσεις στην ομάδα παρέμβασης στο σύνολο τους δεν παρουσίασαν παρενέργειες. Εκτός από ένα παιδί που εμφάνισε μία προσωρινή απώλεια της δύναμη λαβής της άκρας χείρας που διέρκησε 2 εβδομάδες. Καμία άλλη παρενέργεια δεν σημειώθηκε.

Ένα πιθανό πλεονέκτημα της χορήγησης χαμηλής δόση είναι το μειωμένο κόστος. Σε πολλές από τις μελέτες, αρκετά παιδιά και συγκεκριμένα 162 παιδιά από τα 339 θα είχαν απαιτήσει ένα λιγότερο φιαλίδιο Botox εάν λάμβαναν τη χαμηλότερη δόση παρά την υψηλότερη δόση. Το Botox (100U ανά φιαλίδιο) είναι διαθέσιμο με τρέχον κόστος \$390 στον Καναδά. Αυτό επιλύει ως μέση μείωση του κόστους \$180 ανά παιδί. Ένα άλλο πιθανό πλεονέκτημα της χορήγησης χαμηλότερης δόσης στο άνω άκρο είναι η δυνατότητα να στοχευθούν επιπλέον μυϊκές ομάδες προτού να επιτευχθεί μια μέγιστη δόση της botulinum τοξίνης A (BtA) την ίδια χρονική στιγμή.

Η μελέτη Russo (Russo RN, et al 2007) προσθέτει στις προηγούμενες μελέτες, ερευνώντας τα αποτελέσματα της έγχυσης της botulinum τοξίνης A (BtA) στο άνω άκρο παιδιών με εγκεφαλική παράλυση αλλά είναι μοναδική λαμβάνοντας υπόψη τα συμπεράσματα σχετικά με τη βελτίωση της αυτοεκτίμησης. Η μελέτη αυτή (Russo RN, et al 2007) έδειξε επίσης ότι ο αυτοεκτίμηση μπορεί να επηρεάσει θετικά και πρέπει να μετρηθεί στις μελλοντικές μελέτες, που αξιολογούν τις παρεμβάσεις σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση.

## ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Υπάρχουν μελέτες που δεν συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, διότι δεν ήταν δυνατή η ανάκτηση του πλήρους κειμένου. Ο κύριος λόγος είναι ότι οι μελέτες που δεν συμπεριλήφθηκαν, δεν υπάρχουν στους καταλόγους των ελληνικών βιβλιοθηκών ή δεν υπάρχει η δυνατότητα πρόσβασης σε ορισμένες ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων. Επίσης, αρκετές μελέτες ήταν σε διαφορετική γλώσσα, ενώ η συστηματική ανασκόπηση περιορίστηκε μόνο στην αγγλική ή ελληνική γλώσσα.

Τέλος, ένας βασικός περιορισμός ήταν ο χρόνος. Παρ' όλα αυτά έγινε μία πραγματική και ειλικρινής προσπάθεια για τη συλλογή όλης της υλής που απαιτήθηκε για την πραγμάτωση της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης.



## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- ❖ Andresen EM, Meyers AR. Health-related quality of life outcomes measures. Arch Phys Med Rehabil. 2000, 81 (suppl 2): S30–45.
- ❖ Ashworth B. (1964) Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. Practitioner 92: 540-542.
- ❖ Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. J. Neurosci. 2001, 21: 1302–1312.
- ❖ Barry MJ, VanSwearingen JM, Albright AL. Reliability and responsiveness of the Barry-Albright Dystonia Scale. Dev. Med. Child Neurol. 1999, 41: 404–411.
- ❖ Beckung E, Hagberg G. Neuroimpairments, activity limitations, and participation restrictions in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2002 44: 309–316.
- ❖ Bleck EE. Orthopaedic management in cerebral palsy. Philadelphia: JB Lippincott, 1987.
- ❖ Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys. Ther. 1987, 67: 206-207.
- ❖ Boyd R., Bach T., Morris M., Imms C., Johnson L., Graham HK., Syngenis A., Abbott D., Jackson G. A single blind randomized trial of botulinum toxin A (BTX-A) and upper limb training in congenital hemiplegia – activity, participation, and health related quality of life. Dev. Med. Child Neurol. (2003) 45 (Suppl. 96): 10-11.
- ❖ Boyd RN, Graham HK. Objective measurement of clinical findings in the use of botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy. Eur. J. Neurol. 1999, 6 (Suppl 4) : S23-S35.
- ❖ Boyd RN., Graham JEA., Nattrass GR., Graham HK. Medium-term response characterization and risk factor analysis of botulinum toxin type A in the management of spasticity in cerebral palsy. Eur. J. Neurol. (1999) 6 (Suppl. 4):S37-S45.
- ❖ Boyle CA, Decoufle P, Yeargin-Allsopp M. Prevalence and health impact of developmental disabilities in US children. Pediatrics 1994, 93: 399–403.
- ❖ Boyle CA, Yeargin-Allsopp M, Doernberg NS, Holmgreen P, Murphy CC, Schendel DE. Prevalence of selected developmental disabilities in children 3-10 years of age: the Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Surveillance Program, 1991. Morb. Mortal Wkly Rep CDC Surveill. Summ. 1996, 45: 1–14.

- ❖ Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985, 35: 73–77.
- ❖ Caldwell PH., Murhpy SB., Butow PN., Craig JC., Clinical trials in children . *Lancet* 2004, 364: 803-811.
- ❖ Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev. Med. Child Neurol.* 2000, 42: 816–824.
- ❖ Chin TY., Nattrass GR., Selber P., Graham HK., 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.
- ❖ Christensen E. Topography of terminal motor innervations in striated muscles from stillborn infants. *Muscle Med.* (1959) 38: 65-78.
- ❖ Copley J., Kuipers K. Management of Upper Limb Hypertonicity. 1999 San Antonio, TX : Therapy Skill Builders.
- ❖ Dabney KW, Lipton GE, Miller F. Cerebral palsy. *Curr Opin. Pediatr.* 1997, 9: 81–88.
- ❖ Daltroy LH, Liang MH, Fossel AH, Goldberg MJ. The POSNA pediatric musculoskeletal functional health questionnaire: report on reliability, validity, and sensitivity to change. *J. Pediatr. Orthop.* 1998, 18: 561–571.
- ❖ Delgado MR. The use of botulinum toxin in juvenile CP. In: Brin MF., Jankovic J., Hallet M. editors . *Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin.* Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. (2002) : 217-222.
- ❖ DeMatteo C, Law M, Russell D, Pollock N, Rosenbaum P, Walter S. (QUEST) Quality of Upper Extremity Skills Test Manual. Neurodevelopmental Clinical Research Unit, McMaster University, Canada: 1992.
- ❖ DeMatteo C., Law M., Russell D., Pollock N., Rosenbaum P., Walter S. The reliability and validity of the Quality of Upper Extremity Skills Test. *Phys. Occup. Ther. Pediatr.*, 1993,13:1-18.
- ❖ DePaiva A., Meunier FA., Molgo J., Aoki KR., Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning : biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1999 : 3200-3205.
- ❖ Dunne JW., Heye N., Dunne SL. Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1995, 58 : 232-235.
- ❖ Essex C. Hyperbaric oxygen and cerebral palsy: no proven benefit and potentially harmful. *Dev. Med. Child Neurol.* 2003, 45: 213–215.

- ❖ Evans P, Elliott M, Alberman E, Evans S. Prevalence and disabilities in 4 to 8 year olds with cerebral palsy. *Arch. Dis. Child* 1985, 60: 940–945.
- ❖ Exner CE. Development of hand skills. In: Pratt PN, Allen AS, editors. *Occupational therapy for children*. (3<sup>rd</sup> ed.) St. Louis, Mosby, 1989. P.268-306.
- ❖ Fedrizzi E, Pagliano E, Andreucci E, Oleari G. Hand function in children with hemiplegic cerebral palsy: prospective follow-up and functional outcome in adolescence. *Dev. Med. Child Neurol.* 2003, 45: 85–91.
- ❖ Fehlings D., Rang M., Glazier J., Steele C. An evaluation of Botulinum A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegia cerebral palsy. *J. Pediatrics* (2000) 137 : 331-337.
- ❖ Fehlings D., Rang M., Glazier J., Steele C. Botulinum toxin type A injections in the spastic upper extremity of children with hemiplegia : child characteristics that predict a positive outcome. *Eur. J. Neurol.* (2001) 8 (Suppl 5) : 145-149.
- ❖ Feldman AB, Haley SM, Coryell J. Concurrent and construct validity of the Pediatric Evaluation of Disability Inventory. *Phys. Ther.* 1990, 70: 602–610.
- ❖ Flett PJ. Rehabilitation of spasticity and related problems in childhood cerebral palsy. *J. Paediatr. Child Health* 2003, 39: 6–14.
- ❖ Foster-Barber A, Dickens B, Ferriero DM. Human perinatal asphyxia: correlation of neonatal cytokines with MRI and outcome. *Dev. Neurosci.* 2001, 23: 213–218.
- ❖ Freud S. Die infantile Cerebrallähmung. In: Nothnagel H., Editor. *Specielle Pathologie und Therapie*, Bd IX, Teil III. Vienna : Holder. p 1-327 (1897)
- ❖ Friedman A. Diamond., Johnston MV., Daffner C. Effects of botulinum toxin A on upper limb spasticity in children with cerebral palsy. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* (2000) 79: 53-59.
- ❖ Furlong WJ, Feeny DH, Torrance GW, Barr RD. The Health Utilities Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies. *Ann. Med.* 2001, 33: 375–384.
- ❖ Gaudet LM, Smith GN. Cerebral palsy and chorioamnionitis: the inflammatory cytokine link. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2001, 56: 433–436.
- ❖ Glazier JN., Fehlings DL., Steele C. Test-retest reliability of upper extremity goniometric measurements of passive range of motion and of sphygmomanometer measurement of grip strength in children with cerebral palsy and upper extremity spasticity. *Dev. Med. Child Neurol. Suppl.* 1997, 75:33-34.
- ❖ Goldstein EM. Spasticity management: an overview. *J Child Neurol* 2001, 16: 16–23.
- ❖ Gorman ProMed Pty Ltd. Electrical Low Frequency Stimulator : Model ELF-001. Victoria, Australia : Carnegie, 2002.

- ❖ Gracies JM., Marosszeky JE., Renton R., Sandanam J., Gandevia SC., Burke d. Short-term effects of dynamic Lycra splints on upper limb in hemiplegic patients. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2000, 81: 1547-1555.
- ❖ Graham HK. Botulinum toxin A in cerebral palsy : functional outcomes. *J. Pediatr.* 2000, 137: 300-303.
- ❖ Graham HK., Aoki KR., Autti-Ramo I. Recommendations for the use of botulinum toxin A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture* 2000, 11: 67-79.
- ❖ Hagberg B., Hagberg G., Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VI. Prevalence and origin during the birth year period 1983-1986. *Acta Paediatr.* 1993, 82: 387-393.
- ❖ Haley M., Coster W., Ludlow L., Haltiwanger J., Andrellos P. *Pediatric Evaluation of Disability Inventory : Development, Standardization and Administration Manual.* Boston : New England Medical Center Hospitals Inc. (1992)
- ❖ Haley M., Ludlow LH., Coster WJ. *Pediatric Evaluation of Disability Inventory : clinical interpretation of summary scores using Rasch rating scale methodology.* *Phys. Med. Rehabil. Clin. North Am.* 1993,4:529-540.
- ❖ Helewa A., Goldsmith CH., Smythe HA., The modified sphygmomanometer – an instrument to measure muscle strength : a validation study. *J Chronic Dis.* 1981, 34:353-361.
- ❖ Hickey A., Ziviani J. A review of the Quality of Upper Extremities Skills Test (QUEST) for children with cerebral palsy. *Phys. Occup. Ther. Pediatr.* (1998) 18: 123-135.
- ❖ Hutton JL, Pharoah PO. Effects of cognitive, motor, and sensory disabilities on survival in cerebral palsy. *Arch. Dis. Child* 2002, 86: 84–89.
- ❖ Ingram TTS. A historical view of the definition and classification of the cerebral palsies. In: Stanley F, Alberman, eds. *The epidemiology of the cerebral palsies.* Philadelphia: JB Lippincott, 1984: 1–12.
- ❖ Jefferson RJ. Botulinum toxin in the management of cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* (2004) 46 : 491-499.
- ❖ Kawamura A., Campbell K., Lam-Damji S., Fehlings D. A randomized controlled trial comparing botulinum toxin A dosage in the upper extremity of children with spasticity. *Dev. Med. Child Neurol.* (2007) 49: 331-337.
- ❖ Kennes J, Rosenbaum P, Hanna SE, et al. Health status of school-aged children with cerebral palsy: information from a population-based sample. *Dev. Med. Child Neurol.* 2002, 44: 240–247.

- ❖ Ketelaar M, Vermeer A, Helders PJ. Functional motor abilities of children with cerebral palsy: a systematic literature review of assessment measures. *Clin. Rehabil.* 1998, 12: 369–380.
- ❖ King GA, McDougall J, Palisano RJ, Gritzan J, Tucker MA. Goal attainment scaling: its use in evaluating pediatric therapy programs. *Phys. Occup. Ther. Pediatr.* 1999, 9(2):31-52.
- ❖ Kinnett D. Botulinum toxin A injections in children : technique and dosing issues. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* (2004) 83 (Suppl 10) : S59-S64.
- ❖ Kiresuk TJ., Smith JE., Cardillo JE. Goal Attainment Scaling : Applications, Theory and Measurement. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates (1994).
- ❖ Koman LA., Paterson SB., Balkrishnan R. Spasticity associated with cerebral palsy in children : guidelines for the use of botulinum A toxin. *Paediatr. Drugs* (2003) 5: 11-23.
- ❖ Kottorp A., Bernspang B., Fisher AG. Validity of a performance assessment of activities of daily living for people with developmental disabilities. *J. Intellect Disabil. Res.* 2003, 47: 597-605.
- ❖ Kuban KC, Leviton A. Cerebral palsy. *N. Engl. J. Med.* 1994, 330: 188–195.
- ❖ Lance J. Symposium synopsis. Chicago : Year Book Medical Publishers, 1980.
- ❖ Lance JW., McLeod JG. A physiological approach to clinical neurology. London : Butterworths, 1981.
- ❖ Landgraf JM, Abetz I, Ware JE. The Child Health Questionnaire user's manual, 1st ed. The Health Institute, New England Medical Center: 1996.
- ❖ Law M., Baptiste S., Carswell A., McColl MA., Polatajko H., Pollock N. Canadian Occupational Performance Measure (2<sup>nd</sup> ed.) Canadian Association of Occupational Therapists, Toronto (1998).
- ❖ Lowe K, Novak I, Cusick A. Repeat injection of botulinum toxin A is safe and effective for upper limb movement and function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* Nov. (2007) 49 (11):823-9.
- ❖ Lowe K., Novak I., Cusick A. Low dose/high concentration localized intramuscular botulinum toxin A improves upper limb movement and function in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* (2006) 48: 170-175.
- ❖ Mackey AH., Walt SE., Lobb G., Stott NS. Intraobserver reliability of the modified Tardieu scale in the upper limb of children with hemiplegia. *Dev. Med. Child Neurol.* (2004) 46: 267-272.
- ❖ Medical Research Council of Canada. Guidelines on research involving human subjects. Ottawa, Ontario, Canada: Ministry of Supply and Services Canada, 1987.

- ❖ Morris S. Ashworth and Tardieu scales : Their clinical relevance for measuring spasticity in adult and paediatric neurological populations. *Physical Therapy Reviews* 2002, 7 : 53-62.
- ❖ Msall ME, DiGaudio K, Rogers BT, et al. The Functional Independence Measure for Children (WeeFIM): conceptual basis and pilot use in children with developmental disabilities. *Clin. Pediatr.* 1994, 33: 421–430.
- ❖ Nelson KB, Willoughby RE. Infection, inflammation and the risk of cerebral palsy. *Curr. Opin. Neurol.* 2000, 13: 133–139.
- ❖ Novak I., Cusick A., Lowe K. A pilot study on the impact of occupational therapy home programming for young children with cerebral palsy. *Am. J. Occup. Ther.* (2007) 61: 475-480.
- ❖ O'Shea TM, Preisser JS, Klinepeter KL, Dillard RG. Trends in mortality and cerebral palsy in a geographically based cohort of very low birth weight neonates born between 1982 to 1994. *Pediatrics* 1998, 101: 642–647.
- ❖ Osler W. *The Cerebral Palsies of Children. A Clinical Study for the Infirmary for Nervous Diseases.* Philadelphia (1899) : Blakiston.
- ❖ Perotto AO. Editor *Anatomical Guide for the Electromyographer.* 3<sup>rd</sup> ed Springfield (1994) : Charles C. Thomas.
- ❖ Rameckers EA, Speth LA, Duysens J, Vles JS, Smits-Engelsman BC. Kinematic aiming task: measuring functional changes in hand and arm movements after botulinum toxin-A injections in children with spastic hemiplegia. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007 Jul, 86(7):538-47.
- ❖ Randall MJ., Johnson LM., Reddihough DS. *The Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function.* Royal Children's Hospital, Melbourne (1999).
- ❖ Rang M. Cerebral palsy. In: Morrissey RT editor(s). *Lovell and Winters. Paediatric Orthopaedics.* 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia : JB. Lippincott, 1990: 465-506.
- ❖ Reid DT., Boschen KA., Wright FG. Critique of the Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI), *Phys. Occup. Ther. Pediatr.* 13 (1993) (4) : 57-87.
- ❖ Roijen LE, Postema K, Limbeek VJ, Kuppevelt VH. Development of bladder control in children and adolescents with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2001, 43 : 103–107.
- ❖ Rumeau-Rouquette C, Grandjean H, Cans C, du MC, Verrier A. Prevalence and time trends of disabilities in school-age children. *Int. J. Epidemiol.* 1997, 26: 137–145.
- ❖ Russman BS, Tilton A., Gormley ME. Cerebral palsy: a rational approach to a treatment protocol, and the role of Botulinum toxin in treatment. *Muscle Nerve Suppl.* 1997, 6:S181-S193.

- ❖ Russo RN, Crotty M, Miller MD, Murchland S, Flett P, Haan E. Upper-limb botulinum toxin A injection and occupational therapy in children with hemiplegic cerebral palsy identified from a population register: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007 May, 119(5): 1149-1158.
- ❖ Sanger TD, Delgado MR, Gaebler-Spira D, Hallett M, Mink JW. Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. *Pediatrics* 2003, 111: 89–97.
- ❖ Satila H., Kotamaki A., Koivikko M., Autti-Ramo I. Low and high dose botulinum A treatment : a retrospective analysis, *Pediatr. Neurol* 2006, 48 : 170-175.
- ❖ Schneider JW, Gurucharri LM, Gutierrez AL, Gaebler-Spira DJ. Health-related quality of life and functional outcome measures for children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol*. 2001, 43: 601–608.
- ❖ Scholtes VA., Dallmeyer AJ., Harlaar J., Becher JG. : The SPAT : A Clinical Spasticity Assessment for Children with a Spastic Hemiparesis. Monaco, EACD, 2005.
- ❖ Schulz KF., Chalmers I., Hayers RJ., Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995, 273 (5) : 408-412.
- ❖ Smeulders MJ., Kreulen M., Hage JJ., Huijling PA., Van der Horst CM. : Spastic muscle properties are effected by length changes of adjacent structures. *Muscle Nerve* 2005, 32: 208-215.
- ❖ Speth LA., Leffers P., Janssen-Potten YJ., Vles JS. : Botulinum toxin A and upper limb functional skills in hemiparetic cerebral palsy : a randomized trial in children receiving intensive therapy. *Dev. Med. Child Neurol*. 2005, 47: 468-473.
- ❖ Stanley E, Blair E, Alberman E. How common are the cerebral palsies? In: *Cerebral palsies: epidemiology and causal pathways*. London: MacKeith Press, 2000: 22–39.
- ❖ Steultjens EM., Dekker J., Bouter LM., van der Nes JCM., Lambregts BLM., van de Ende CHM. Occupational therapy for children with cerebral palsy : a systematic review. *Clin. Rehabil.* (2004) 18: 1-14.
- ❖ Stiers P, Vanderkelen R, Vanneste G, Coene S, De Rammelaere M, Vandenbussche E. Visual-perceptual impairment in a random sample of children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol*. 2002, 44: 370–382.
- ❖ Stuberger WA., Fuchs RH., Miedaner JA. Reliability of goniometric measurements of children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol*. (1988) 30: 657-667.
- ❖ Sutcliffe AG., Wong IC. Rational prescribing for children. *Br. Med. J.* 2006, 332 : 1464-1465.

- ❖ Tardieu G, Shentoub S, Delarue R. A la recherche d'une technique de mesure de la spasticité. *Neurologique* 1954, 91: 143–144.
- ❖ Toomey M, Nicholson D, Carswell A. The clinical utility of the Canadian Occupational Performance Measure. *Can. J. Occup. Ther.* 1995, 62 : 242-9.
- ❖ Van Heest AE, House J, Putnam M. Sensibility deficiencies in the hands of children with spastic hemiplegia. *J. Hand Surg. [Am]* 1993, 18: 278–281.
- ❖ Varni JW., Seid M., Kurtin PS. PedsQL 4.0 : Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med. Care.* 2001, 39 : 800-812.
- ❖ Wallen M, O'Flaherty SJ, Waugh MC. Functional outcomes of intramuscular botulinum toxin type a and occupational therapy in the upper limbs of children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007 Jan: 88 (1) : 1-10.
- ❖ Wallen M., O'Flaherty SJ., Waugh MC. Functional outcomes of intramuscular botulinum toxin type A in the upper limbs of children with cerebral palsy : a phase II trial. *Arch. of Phys. Med. Rehabil.* (2004) 85 : 192-200.
- ❖ Wasiak J., Hoare B., Wallen M. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy. *Cochrane* (2004).
- ❖ Waters E., Salmon L., Wake M., Wright M., Hesketh K. Australian Authorized Adaptation of the Child Health Questionnaire, Centre for Community Child Health, Royal Children's Hospital, Melbourne (1999).
- ❖ WHO – International Classification of functioning. Disability and Health. World Health Organization. <http://www.who.int/icf> Vol. 2001.
- ❖ Wilton J. Casting, splinting, and physical and occupational therapy of hand deformity and dysfunction in cerebral palsy. *Hand Clinics*(2003) 19 : 573 -584.
- ❖ Wright FG., Boschen KA. Responsiveness to change of the Pediatric Evaluation of Disability Inventory when used with children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 37 (1995) (Suppl. 73) : 14-15.
- ❖ Wright JG, McLeod RS, Lossing A, Walters BC, Hu X. Measurement in surgical clinical research. *Surgery* 1996,119: 241–244.
- ❖ Zancolli EA., Zancolli EJ. : Surgical rehabilitation of the spastic upper limb in cerebral palsy. In: Lamb DW ed. *The Paralyzed Hand*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1987 : 153-160.



### **Άρθρα που απορρίφθηκαν**

- ❖ Altschuler EL, Wisdom SB, Stone L, Foster C, Galasko D, Llewellyn DM, Ramachandran VS. Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. *Lancet*. 1999 Jun 12 : 353(9169):2035-6. No abstract available.
- ❖ Armagan O, Tascioglu F, Oner C. Electromyographic biofeedback in the treatment of the hemiplegic hand: a placebo-controlled study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2003 Nov;82(11):856-61.
- ❖ Bakheit AM, Pittock S, Moore AP, Wurker M, Otto S, Erbguth F, Coxon L. 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 Nov : 8(6):559-65.
- ❖ Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB, Poewe W, Wissel J, Muller J, Benecke R, Collin C, Muller F, Ward CD, Neumann C. 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 Oct;31(10):2402-6.
- ❖ Basmajian JV, Gowland CA, Finlayson MA, Hall AL, Swanson LR, Stratford PW, Trotter JE, Brandstater ME. Stroke treatment: comparison of integrated behavioral physical therapy vs traditional physical therapy programs. *Arch Phys Med Rehabil*. 1987 May; 68 (5 Pt 1):267-72.
- ❖ Beekhuizen KS, Field-Fote EC. Sensory stimulation augments the effects of massed practice training in persons with tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Apr;89(4):602-8.
- ❖ Bernhardt J, Bate PJ, Matyas TA. Training novice clinicians improves observation accuracy of the upper extremity after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001 Nov;82(11):1611-8.
- ❖ 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 randomized double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Aug : 69(2):217-21. Erratum in: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Jun 70(6):821.
- ❖ Bowman BR, Baker LL, Waters RL. Positional feedback and electrical stimulation: an automated treatment for the hemiplegic wrist. *Arch Phys Med Rehabil*. 1979 Nov : 60(11):497-502.

- ❖ Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kasscieh VD, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C; Botox Post-Stroke Spasticity Study Group. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8;347(6):395-400.
- ❖ 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 May ; 85(5):705-9.
- ❖ Cambier DC, De Corte E, Danneels LA, Witvrouw EE. Treating sensory impairments in the post-stroke upper limb with intermittent pneumatic compression. Results of a preliminary trial. *Clin Rehabil*. 2003 Feb : 17(1): 14-20.
- ❖ Carey JR. Manual stretch: effect on finger movement control and force control in stroke subjects with spastic extrinsic finger flexor muscles. *Arch Phys Med Rehabil*. 1990 Oct;71(11):888-94.
- ❖ Celnik P, Hummel F, Harris-Love M, Wolk R, Cohen LG. Somatosensory stimulation enhances the effects of training functional hand tasks in patients with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007 Nov;88(11):1369-76.
- ❖ Chae J, Bethoux F, Bohine T, Dobos L, Davis T, Friedl A. Neuromuscular stimulation for upper extremity motor and functional recovery in acute hemiplegia. *Stroke*. 1998 May;29(5):975-9.
- ❖ Charles JR, Wolf SL, Schneider JA, Gordon AM. Efficacy of a child-friendly form of constraint-induced movement therapy in hemiplegic cerebral palsy: a randomized control trial. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Aug;48(8):635-42.
- ❖ Chen JC, Liang CC, Shaw FZ. Facilitation of sensory and motor recovery by thermal intervention for the hemiplegic upper limb in acute stroke patients: a single-blind randomized clinical trial. *Stroke*. 2005 Dec;36(12):2665-9. Epub 2005 Nov 3.
- ❖ Childers MK, Brashear A, Jozefczyk P, Reding M, Alexander D, Good D, Walcott JM, Jenkins SW, Turkel C, Molloy PT. Dose-dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after a stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004 Jul;85(7):1063-9.

- ❖ Cusick A, Vasquez M, Knowles L, Wallen M. Effect of rater training on reliability of Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function scores. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Jan;47(1):39-45.
- ❖ Dromerick AW, Edwards DF, Hahn M. Does the application of constraint-induced movement therapy during acute rehabilitation reduce arm impairment after ischemic stroke? *Stroke*. 2000 Dec : 31(12):2984-8.
- ❖ Dromerick AW, Lang CE, Birkenmeier R, Hahn MG, Sahrman SA, Edwards DF. Relationships between upper-limb functional limitation and self-reported disability 3 months after stroke. *J Rehabil Res Dev*. 2006 May-Jun : 43(3):401-8.
- ❖ Effect of constraint-induced movement therapy with modified opposition restriction orthosis in chronic hemiparetic patients with stroke. *NeuroRehabilitation*. 2008 : 23(3):239-44.
- ❖ Feys HM, De Weerd WJ, Selz BE, Cox Steck GA, Spichiger R, Vereeck LE, Putman KD, Van Hoydonck GA. Effect of a therapeutic intervention for the hemiplegic upper limb in the acute phase after stroke: a single-blind, randomized, controlled multicenter trial. *Stroke*. 1998 Apr : 29(4):785-92.
- ❖ Francisco G, Chae J, Chawla H, Kirshblum S, Zorowitz R, Lewis G, Pang S. Electromyogram-triggered neuromuscular stimulation for improving the arm function of acute stroke survivors: a randomized pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998 May : 79(5):570-5.
- ❖ Francisco GE, Boake C, Vaughn A. Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired brain injury: a randomized trial comparing dilution techniques. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002 May : 81(5):355-63.
- ❖ Glinsky J, Harvey L, Korten M, Drury C, Chee S, Gandevia SC. Short-term progressive resistance exercise may not be effective at increasing wrist strength in people with tetraplegia: a randomised controlled trial. *Aust J Physiother*. 2008 : 54(2):103-8.
- ❖ Gordon MF, Brashear A, Elovic E, Kassicheh D, Marciniak C, Liu J, Turkel C;BOTOX Poststroke Spasticity Study Group. Repeated dosing of botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1971-3.

- ❖ Greenberg S, Fowler RS Jr. Kinesthetic biofeedback: a treatment modality for elbow range of motion in hemiplegia. *Am J Occup Ther.* 1980 Nov;34(11):738-43.
- ❖ Harvey L, Baillie R, Bronwyn R, Simpson D, Pironello D, Glinsky J. Does three months of nightly splinting reduce the extensibility of the flexor pollicis longus muscle in people with tetraplegia? *Physiother Res Int.* 2007 Mar;12(1):5-13.
- ❖ Hesse S, Reiter F, Konrad M, Jahnke MT. 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 Oct : 12(5) : 381-8.
- ❖ Hopman MT, Monroe M, Dueck C, Phillips WT, Skinner JS. Blood redistribution and circulatory responses to submaximal arm exercise in persons with spinal cord injury. *Scand J Rehabil Med.* 1998 Sep;30(3):167-74.
- ❖ Huang M, Harvey RL, Stoykov ME, Ruland S, Weinand M, Lowry D, Levy R. Cortical stimulation for upper limb recovery following ischemic stroke: a small phase II pilot study of a fully implanted stimulator. *Top Stroke Rehabil.* 2008 Mar-Apr : 15(2):160-72.
- ❖ Ietswaart M, Johnston M, Dijkerman HC, Scott CL, Joice SA, Hamilton S, Macwalter RS. Recovery of hand function through mental practice: a study protocol. *BMC Neurol.* 2006 Oct 26;6:39.
- ❖ Jahangir AW, Tan HJ, Norlinah MI, Nafisah WY, Ramesh S, Hamidon BB, Raymond AA. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after stroke. *Med J Malaysia.* 2007 Oct : 62(4):319-322.
- ❖ Kendall RW, Jacquemin G, Frost R, Burns SP. Creatine supplementation for weak muscles in persons with chronic tetraplegia: a randomized double-blind placebo controlled crossover trial. *J Spinal Cord Med.* 2005;28(3):208-213.
- ❖ Kim DG, Cho YW, Hong JH, Song JC, Chung HA, Bai DS, Lee CH, Jang SH.
- ❖ Kim SJ, Koh I. The effects of music on pain perception of stroke patients during upper extremity joint exercises. *J Music Ther.* 2005 Spring : 42(1):81-92.

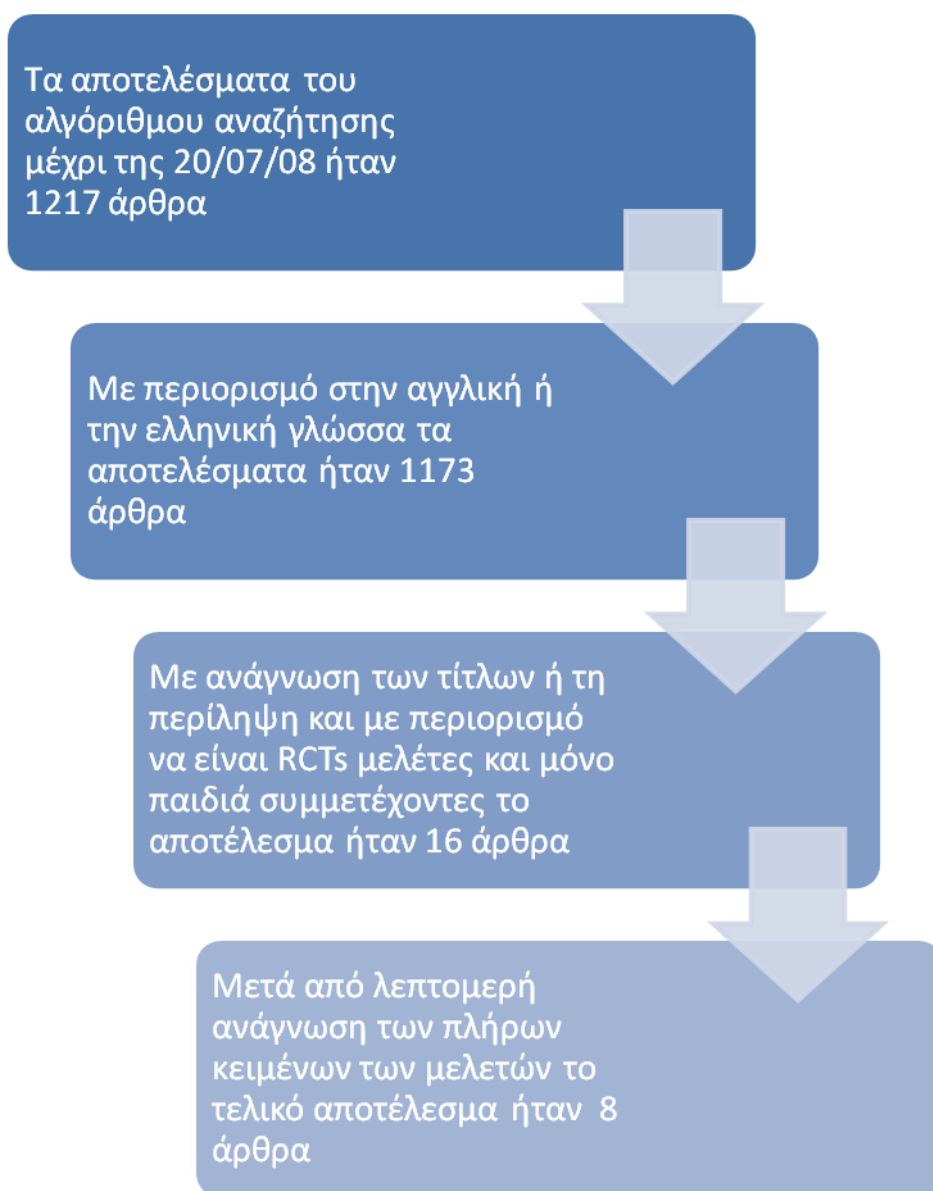
- ❖ Kohlmeyer KM, Hill JP, Yarkony GM, Jaeger RJ. Electrical stimulation and biofeedback effect on recovery of tenodesis grasp: a controlled study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996 Jul : 77(7):702-6.
- ❖ Kowalczewski J, Gritsenko V, Ashworth N, Ellaway P, Prochazka A. Upper-extremity functional electric stimulation-assisted exercises on a workstation in the subacute phase of stroke recovery. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007 Jul : 88(7):833-9.
- ❖ Kwakkel G, Wagenaar RC. Effect of duration of upper- and lower-extremity rehabilitation sessions and walking speed on recovery of interlimb coordination in hemiplegic gait. *Phys Ther.* 2002 May : 82(5):432-48.
- ❖ Lannin NA, Cusick A, McCluskey A, Herbert RD. Effects of splinting on wrist contracture after stroke: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2007 Jan : 38(1):111-6. Epub 2006 Nov 22.
- ❖ Lee KH, Hill E, Johnston R, Smiehorowski T. Myofeedback for muscle retraining in hemiplegic patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 1976 Dec : 57(12):588-91.
- ❖ Lopes P, Figoni SF, Perlash I. Upper limb exercise effect on tilt tolerance during orthostatic training of patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1984 May;65(5):251-3.
- ❖ Luft AR, McCombe-Waller S, Whitall J, Forrester LW, Macko R, Sorkin JD, Schulz JB, Goldberg AP, Hanley DF. Repetitive bilateral arm training and motor cortex activation in chronic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Oct 20 : 292(15):1853-61. Erratum in: *JAMA.* 2004 Nov 24 : 292(20):2470.
- ❖ Masiero S, Celia A, Armani M, Rosati G. A novel robot device in rehabilitation of post-stroke hemiplegic upper limbs. *Aging Clin Exp Res.* 2006 Dec : 18(6):531-5.
- ❖ Masiero S, Celia A, Rosati G, Armani M. Robotic-assisted rehabilitation of the upper limb after acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007 Feb;88(2):142-9.
- ❖ Needham-Shropshire BM, Broton JG, Cameron TL, Klose KJ. Improved motor function in tetraplegics following neuromuscular stimulation-assisted arm ergometry. *J Spinal Cord Med.* 1997 Jan : 20(1):49-55.

- ❖ Nelles G, Jentzen W, Jueptner M, Müller S, Diener HC. Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography. *Neuroimage*. 2001 Jun : 13(6 Pt 1):1146-54.
- ❖ Packman-Braun R. Relationship between functional electrical stimulation duty cycle and fatigue in wrist extensor muscles of patients with hemiparesis. *Phys Ther*. 1988 Jan : 68(1):51-6.
- ❖ Parry RH, Lincoln NB, Vass CD. Effect of severity of arm impairment on response to additional physiotherapy early after stroke. *Clin Rehabil*. 1999 Jun : 13(3):187-98.
- ❖ Redman TA, Finn JC, Bremner AP, Valentine J. Effect of upper limb botulinum toxin-A therapy on health-related quality of life in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Paediatr Child Health*. 2008 Jul-Aug;44(7-8):409-14.
- ❖ Ring H, Rosenthal N. Controlled study of neuroprosthetic functional electrical stimulation in sub-acute post-stroke rehabilitation. *J Rehabil Med*. 2005 Jan; 37 (1):32-6.
- ❖ Sato Y, Honda Y, Kuno H, Oizumi K. Menatetrenone ameliorates osteopenia in disuse-affected limbs of vitamin D- and K-deficient stroke patients. *Bone*. 1998 Sep;23(3):291-6.
- ❖ Sato Y, Maruoka H, Oizumi K. Amelioration of hemiplegia-associated osteopenia more than 4 years after stroke by 1 alpha-hydroxyvitamin D3 and calcium supplementation. *Stroke*. 1997 Apr;28(4):736-9.
- ❖ Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, Gibson J, Mordaunt JM, Monaghan EP. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1996 May : 46(5):1306-10.
- ❖ 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 Feb : 14(1):5-13.
- ❖ Spaulding SJ, Robinson KL. Electromyographic study of the upper extremity during bilateral sanding:unresisted and resisted conditions. *Am J Occup Ther*. 1984 Apr : 38(4):258-62.

- ❖ Sung IY, Ryu JS, Pyun SB, Yoo SD, Song WH, Park MJ. Efficacy of forced-use therapy in hemiplegic cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005 Nov : 86(11):2195-8.
- ❖ Suputtitada A, Suwanwela NC. The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity. *Disabil Rehabil.* 2005 Feb 18 : 27(4):176-84.
- ❖ Thielman GT, Dean CM, Gentile AM. Rehabilitation of reaching after stroke: task related training versus progressive resistive exercise. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004 Oct;85(10):1613-8.
- ❖ van der Lee JH, Wagenaar RC, Lankhorst GJ, Vogelaar TW, Devillé WL, Bouter LM. Forced use of the upper extremity in chronic stroke patients: results from a single blind randomized clinical trial. *Stroke.* 1999 Nov : 30(11):2369-75.
- ❖ van Rhijn J, Molenaers G, Ceulemans B. Botulinum toxin type A in the treatment of children and adolescents with an acquired brain injury. *Brain Inj.* 2005 May : 19(5):331-5.
- ❖ Volman MJ, Wijnroks A, Vermeer A. Effect of task context on reaching performance in children with spastic hemiparesis. *Clin Rehabil.* 2002 Sep : 16(6):684-92.
- ❖ Wang RY, Yang YR, Tsai MW, Wang WT, Chan RC. Effects of functional electric stimulation on upper limb motor function and shoulder range of motion in hemiplegic patients. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002 Apr : 81(4):283-290.
- ❖ Wong AM, Su TY, Tang FT, Cheng PT, Liaw MY. Clinical trial of electrical acupuncture on hemiplegic stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil.* 1999 Mar-Apr : 78(2):117-122.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### Διάγραμμα



**Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής του αλγόριθμου αναζήτησης των μελετών που θα αποτελέσουν το υλικό ανασκόπησης της παρούσας μελέτης.**



## Ορισμοί των κριτηρίων εσωτερικής εγκυρότητας

1. α) Μέθοδος τυχαιοποίησης – τυχαία (μη προβλέψιμη) ακολουθία ανάθεσης. Παραδείγματα επαρκών μεθόδων τυχαιοποίησης είναι η δημιουργία τυχαίων αριθμητικών πινάκων με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή, καθώς και η μέθοδος των σφραγισμένων αριθμούμενων φακέλων. Μέθοδοι που βασίζονται στην ημερομηνία γέννησης, στην ημερομηνία εισόδου στη μελέτη, στα μητρώα νοσοκομείων, δε θα πρέπει να θεωρηθούν κατάλληλες.  
  
β) Απόκρυψη της εντόπισης των θεραπειών (concealment of treatment allocation). Αυτό σημαίνει πως η τοποθέτηση έχει γίνει από ανεξάρτητο άτομο που δεν είναι υπεύθυνο για τον καθορισμό των επιλέξιμων συμμετεχόντων. Το άτομο αυτό δε γνωρίζει καμιά πληροφορία για τους ασθενείς που παίρνουν μέρος στην μελέτη και δεν ασκεί καμία επιρροή στη σειρά επιλογής αλλά και στην ίδια την επιλογή των ατόμων.
2. Απόσυρση/Δείκτης απόσυρσης. Είναι ο αριθμός των συμμετεχόντων που δεν ολοκλήρωσαν την περίοδο παρατήρησης της μελέτης, ή δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση των δεδομένων. Ο αριθμός αυτός πρέπει να αναφερθεί, όπως και οι λόγοι απόσυρσης. Στην περίπτωση που το ποσοστό απόσυρσης δεν ξεπερνά το 20% για το βραχυπρόθεσμο επανέλεγχο (από τις παρεμβάσεις έως τους 6 μήνες) και το 30% για το μακροπρόθεσμο επανέλεγχο (από τους 6 έως τους 12 και άνω μήνες), και δεν οδηγεί σε υποκειμενικό σφάλμα, τότε το κριτήριο αυτό βαθμολογείται θετικά. Τα ποσοστά αυτά είναι αμφισβητήσιμα και δεν βασίζονται σε δημοσιευμένα δεδομένα.
3. Παράλληλες παρεμβάσεις απούσες ή ισότιμες. Ταυτόχρονα με τις παρεμβάσεις που μελετώνται θα πρέπει να αποφεύγονται άλλες θεραπείες που αλλοιώνουν το αποτέλεσμα της έρευνας. Αν υπάρξουν, θα πρέπει να είναι ισότιμες στις υπό εξέταση ομάδες, για την αποφυγή συστηματικού σφάλματος.
4. Έλλειψη επίγνωσης των ασθενών σχετικά με τις υπό εξέταση παρεμβάσεις (blinding of patients). Είναι δύσκολο, έως και ακατόρθωτο, να επιτευχθεί κάτι τέτοιο σε έρευνες της χαμηλής οσφουαλγίας. Το κριτήριο αυτό κρίνεται

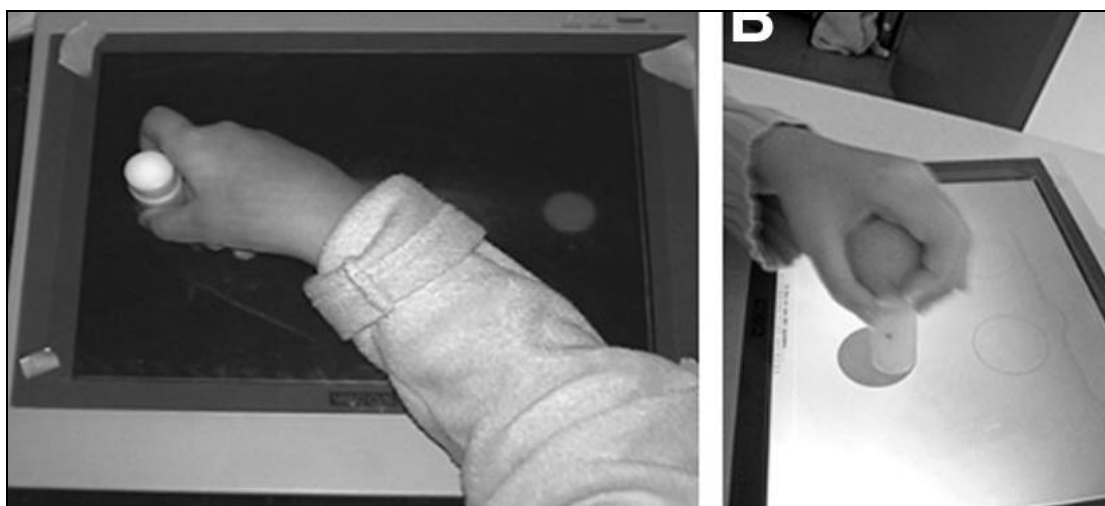
επαρκές αν οι παρεμβάσεις είναι αξιόπιστες και αποδεκτές από τους ασθενείς (προσδοκία για θετική έκβαση από τους ασθενείς).

5. Έλλειψη επίγνωσης των παρατηρητών σχετικά με τις υπό εξέταση παρεμβάσεις (blinding of observer). Θα πρέπει να αναφέρονται πληροφορίες σχετικά με τον εκτιμητή των αποτελεσμάτων, για την τυφλή του προσέγγιση όσον αφορά τις ομάδες στις οποίες ανήκουν οι συμμετέχοντες και τις θεραπείες που λαμβάνουν.
6. Ανάλυση με βάση την αρχική θεραπευτική πρόθεση (intention to treat analysis). Η ανάλυση αυτή θέλει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς να ελέγχονται για τα μέτρα έκβασης που μελετώνται στην ομάδα που είχαν αρχικά τοποθετηθεί, ανεξάρτητα από τη μη συμμόρφωση ή τις άλλες παρεμβάσεις που τυχόν δέχτηκαν.
7. Ομοιογένεια στα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων πριν τη διεξαγωγή των παρεμβάσεων. Η ομοιογένεια στηρίζεται στα δημογραφικά στοιχεία, στη διάρκεια και την ένταση των συμπτωμάτων, στις τιμές στα ερωτηματολόγια που θα διακρίνουν την βελτίωση ή όχι μετά τις παρεμβάσεις.
8. Ικανοποιητικό χρονικό διάστημα επανελέγχου. Ως ικανοποιητικό θεωρείται το διάστημα των 12 μηνών και άνω.
9. Έλλειψη επίγνωσης των ατόμων που εφαρμόζουν την θεραπεία σχετικά με τις υπό εξέταση παρεμβάσεις (blinding of care provider). Αυτό το κριτήριο στις μελέτες για τη χαμηλή οσφυαλγία δεν μπορεί να εφαρμοστεί, μιας και οι θεραπευτές παρεμβαίνουν με πρόγραμμα αποκατάστασης και όχι απλά με χορήγηση φαρμακευτικής ουσίας.
10. Συμμόρφωση στο πλάνο θεραπείας (compliance). Η συμμόρφωση κρίνεται αποδεκτή με βάση τις πληροφορίες που παρέχονται από τους ερευνητές για τη συμμετοχή στα προγράμματα των παρεμβάσεων.

## Πίνακας

| Λειτουργικά όργανα και κλίμακες μέτρησεις της σχέσης υγείας και ποιότητα ζωής                  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Βασική λειτουργικότητα:</b>                                                                 |  |
| Παιδιατρική αξιολόγηση του δείκτη ανικανότητας (PEDI)                                          |  |
| Κλίμακα λειτουργικής ανεξαρτησίας των παιδιών (WeeFIM)                                         |  |
| <b>Δοκιμασίες / κλίμακες για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας του άνω άκρου:</b>            |  |
| Αξιολόγηση της ποιότητας της λειτουργικότητας της κίνησης του άνω άκρου (Melbourne Assessment) |  |
| Ποιοτική αξιολόγηση των ικανοτήτων των άνω άκρων (QUEST)                                       |  |
| Ταξινόμηση οικίας                                                                              |  |
| <b>Όργανο αξιολόγησης του βαθμού σπαστικότητας:</b>                                            |  |
| Κλίμακα Ashworth                                                                               |  |
| Τροποποιημένη κλίμακα Ashworth (MAS)                                                           |  |
| Κλίμακα Tardieu                                                                                |  |
| Κλίμακα δυστονίας Burke-Fahn-Marsden                                                           |  |
| Κλίμακα δυστονίας Barry-Albright                                                               |  |
| <b>Σχέση υγείας &amp; ποιότητα ζωής στην εγκεφαλική παράλυση (γενικά όργανα):</b>              |  |
| Ερωτηματολόγιο υγείας του παιδιού (CHQ)                                                        |  |
| Παιδιατρικό ερωτηματολόγιο για τη λειτουργικότητα του μυοσκελετικού συστήματος                 |  |
| Παιδιατρική καταγραφή της ποιότητας ζωής των παιδιών (Peds QL 4.0)                             |  |
| <b>Σχέση υγείας &amp; ποιότητα ζωής στην εγκεφαλική παράλυση (ειδικό όργανο):</b>              |  |
| Ερωτηματολόγιο φροντιστών υγείας                                                               |  |
| <b>Δείκτες μετρήσεων</b>                                                                       |  |
| Δείκτης υγείας (αναγκαίας) (HUI)                                                               |  |

**Πίνακας 1. Λειτουργικά όργανα και κλίμακες μέτρησεις της σχέσης υγείας και ποιότητα ζωής**



**Εικόνα 1.** Οθόνη LCD, που μπορεί να καταγράφει τις συντεταγμένες  $\chi$  και  $\psi$  του κινούμενου αντικειμένου,

**Πίνακας**

| Μελέτη              | Έτος | Τύπος μελέτης       | Αριθμός ασθενών | Εσωτερική εγκυρότητα |
|---------------------|------|---------------------|-----------------|----------------------|
| Lowe K. et al       | 2007 | RCT<br>SINGLE-BLIND | 42              | 9 points             |
| Rameckers EA. et al | 2007 | RCT                 | 20              | 3 points             |
| Kawamura A. et al   | 2007 | RCT<br>DOUBLE-BLIND | 39              | 6 points             |
| Russo RN. et al     | 2007 | RCT<br>SINGLE-BLIND | 43              | 3 points             |
| Wallen M. et al     | 2007 | RCT                 | 80              | 5 points             |
| Lowe K. et al       | 2006 | RCT<br>SINGLE-BLIND | 42              | 3 points             |
| Fehlings D. et al   | 2001 | RCT<br>SINGLE-BLIND | 30              | 3 points             |
| Fehlings D. et al   | 2000 | RCT<br>SINGLE-BLIND | 29              | 3 points             |

**Πίνακας 2.** Οι μελέτες που ανασκοπήθηκαν και ορισμένα απο τα γενικά χαρακτηριστικά τους

|                                                                                                                                | Lowe K.  | Rameckers EA. | Kawamura A. | Russo RN.  | Wallen M.  | Lowe K.    | Fehlings D. | Fehlings D. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 1. α) Μέθοδος τυχαιοποίησης                                                                                                    | YES      | YES           | YES         | YES        | YES        | YES        | YES         | YES         |
| β) Απόκρυψη της εντόπισης των θεραπειών (concealment of treatment allocation)                                                  | YES      | YES           | YES         | YES        | YES        | NOT STATED | NOT STATED  | NOT STATED  |
| 2. Απόσυρση/Δείκτης απόσυρσης                                                                                                  | YES      | NOT STATED    | NOT STATED  | NOT STATED | YES        | NOT STATED | YES         | YES         |
| 3. Απουσία ή ισότιμη κατανομή παράλληλων παρεμβάσεων                                                                           | YES      | YES           | YES         | NO         | YES        | NO         | NO          | NO          |
| 4. Έλλειψη επίγνωσης των ασθενών σχετικά με τις υπό εξέταση παρεμβάσεις (blinding of patients)                                 | NO       | NO            | YES         | NO         | NO         | NO         | NO          | NO          |
| 5. Έλλειψη επίγνωσης των παρατηρητών σχετικά με τις υπό εξέταση παρεμβάσεις (blinding of observer)                             | YES      | NOT STATED    | YES         | YES        | NOT STATED | YES        | YES         | YES         |
| 6. Ανάλυση με βάση την αρχική θεραπευτική πρόθεση (intention to treat analysis)                                                | YES      | NOT STATED    | NOT STATED  | NOT STATED | YES        | YES        | NOT STATED  | NOT STATED  |
| 7. Ομοιογένεια στα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων πριν τη διεξαγωγή των παρεμβάσεων                                          | YES      | YES           | YES         | YES        | NOT STATED | NOT STATED | NOT STATED  | NOT STATED  |
| 8. Ικανοποιητικό χρονικό διάστημα επανελέγχου                                                                                  | YES      | NO            | NO          | NO         | NO         | NO         | NO          | NO          |
| 9. Έλλειψη επίγνωσης των ατόμων που εφαρμόζουν την θεραπεία σχετικά με τις υπό εξέταση παρεμβάσεις (blinding of care provider) | YES      | NOT STATED    | YES         | NOT STATED | NOT STATED | NOT STATED | NOT STATED  | NOT STATED  |
| 10. Συμμόρφωση στο πλάνο θεραπείας (compliance)                                                                                | YES      | NOT STATED    | NOT STATED  | NOT STATED | YES        | YES        | NOT STATED  | NOT STATED  |
| ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ                                                                                                                     | 9 POINTS | 3 POINTS      | 6 POINTS    | 3 POINTS   | 5 POINTS   | 3 POINTS   | 3 POINTS    | 3 POINTS    |

**Πίνακας 3. Βαθμολόγηση της εσωτερικής εγκυρότητας των ανασκοπούμενων ερευνών**