

## SPASTİSİTE - İLAÇ TEDAVİLERİ VE GİRİŞİMSSEL TEDAVİLER

### SPASTICITY-MEDİKAL AND INTERVENTIONAL TREATMENTS

Yeşim Kirazlı\*

Bir kişideki spastisitenin farkedilmesi spastisitenin karakterize edilmesinden daha kolaydır. Başarılı olarak tedavisi ise en zordur. Bu sorun motor sistemin nörobiyolojisinin büyük oranda bir sır perdesi arkasında gizlenmesinden kaynaklanmaktadır. Motor sistem tam olarak anlaşıldığında spastisite veya üst motor nöron sendromu olarak çeşitli şekillerde bilinen sendromun kapsamında gruplandırılan multipl sorunların açıklanması, adlandırılması ve belki de tedavisi mümkün olacaktır.

#### Tanımlama

Spastisite üst motor nöron sendromunun bir komponenti olarak, germe refleksinin hipereksitabilitesinden kaynaklanan, tonik germe reflekslerinde (kas tonüsü) hıza bağımlı artışla karakterize bir motor bozukluktur(Lance, 1980) . Bu tanımlama 1993 yılında Delwaide PJ tarafından şu şekilde güncelleştirilmiştir: Spastisite, üst motor nöron sendromunun bir komponenti olarak, primer aferent input'un anormal intraspinal işlemi nedeniyle gelişen tonik germe reflekslerinde hıza bağımlı artışla karakterize bir motor bozukluktur.

Klinisyen motor kontrolü artırmak ve uyku, bası yarası, ağrı üzerinde spazm etkilerini azaltmak için hi-

pertonüsü gidermeye çalışır. Üst motor nöron (ÜMN) sendromundaki spastisite ve fleksör spazmlar hiperaktif spinal reflekslere bağlıdır. ÜMN sendromundaki hipertonusun bir kısmı üst ekstremitede fleksiyon ve alt ekstremitede ekstansiyonla birlikte olan hemiplejik postürde olduğu gibi inen motor kontroldeki dengesizliğe bağlıdır.

#### SPASTİSİTE TEDAVİSİ

Spastisite tedavisinin amacı hipertonusun zararlı etkilerini fonksiyonları bozmadan minimale getirmektir.

Spastisite tedavisindeki basamak tedavisi (Şekil I) en az yan etkileri olan konservatif metodlarla başlar ve daha fazla yan etkileri olan agresif tedavilere doğru ilerler.

Spastisiteli hastalarda özürüllüğe yol açan üç ana özellik aşırı kas aktivitesi, kas güçsüzlüğü ve kaslarda kısılmadır. Bu aşırı kas aktivitesi kaslar boyunca eşit olarak dağılmamıştır ve eklemlerde agonist ve antagonist kaslar arasında dengesizlik söz konusudur. Bu nedenle özel kaslardaki aşırı aktiviteyi hedefleyen lokal tedavi metodları uygun olgularda sistemik tedavilere tercih edilir.

#### Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Prof.Dr.Yeşim Kirazlı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı İzmir  
e-mail: yesim.kirazli@ege.edu.tr

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı İzmir



Şekil 1: Spastisite Tedavi Piramidi

Hipertonüsün tümüyle elimine edilmesi, yararlı hipertonüsü ortadan kaldırarak ve volanter hareketi güçsüzleştirerek fonksiyonları daha kötü hale getirebilir. Basamak tedavisi hipertonüs tedavilerini bireyselleştirerek ve titre ederek fonksiyonu optimal hale getirir. Basamak tedavisi şu şekilde yapılır:

İlk olarak nozisepsiyon elimine edilir. Üriner sistem enfeksiyonu, kabızlık, bası yarası, fraktür, tırnak batması ve akut abdomenin hepsi nozisepsiyon kaynağıdır ve spastisiteyi artırabilir. İkinci olarak, hasta eğitilir ve yardımcı araçlar sağlanır. Hipertonüsün zararlı ve yararlı etkileri açıklanır. Günlük germe egzersizleri öğretilir. Transfer ve yatakta mobilite sırasında ekstansör ve fleksör spazmları nasıl kullanacağı öğretilir. Spazmlara bağlı ciltte yara oluşumunu engellemek için ayak korumasının nasıl yapılacağı öğretilir. Spazmlar çok şiddetli ise bel/göğüs kemerleri gerekebilir.

Spastisite tedavisinde yeni strateji farklı düzeylere göre düzenlenmiş yaklaşımı içermektedir. Örneğin fokal spastisite durumunda tedavi piramidi basamakları birer birer çıkılmadan botulinum toksin enjeksiyonu ilk seçenek haline gelebilir.

### Medikal Tedavi

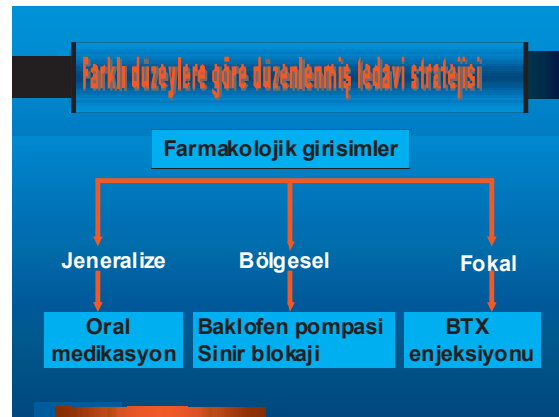
ÜMN sendromu spastisitesinde yaygın olarak kullanılan 5 ilaç vardır: baklofen, diazepam, klonidin, tizanidin ve dantrolen. Serebral spastisitenin medikal tedavisi açısından son yıllardaki tıp literatürünü en fazla gabapentin, tizanidin oluşturmaktadır.

Baklofen: Beyin ve omurilikte GABA nörotransmitterini kullanan inhibituar sinapslar üzerinde etki

ederek ve GABA-B reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Spinal orijinli spastisitede daha yararlı olmasına rağmen serebral lezyonlardan kaynaklanan hipertoniye de kullanılır. Kas soğutması ile spastisiteyi azalan kişiler baklofenden de yarar görebilir. Yan etkiler hafif olup, sersemlik, bulantı, parestezi şeklindedir. Hastalar subjektif güçsüzlük bildirebilirler ancak izokinetik kuvvet değişmemiştir. Renal yetmezliği olanlarda serum seviyeleri yükselip, toksisiteye neden olabilir. İlaç aniden bırakılırsa rebound spastisite, hallüsinasyon ve geri çekilme nöbetleri görülebilir. Bazı karşılaştırmalı çalışmalarda diazepamdan üstün bulunmuştur.

Diazepam: GABA-A reseptörleri üzerinde santral etkili olup, beyin ve omurilikte GABA yoluyla oluşan inhibisyonu kolaylaştırır. Sedasyon ve hafıza sorunları gibi SSS yan etkileri baklofende olduğundan daha fazladır. Bu sınırlayıcı SSS etkileri mental fonksiyonlarında bozukluk olan kafa travmalı ve MS'li hastalarda daha fazla soruna yol açmaktadır. Bağımlılık ve solunum depresyonu da yan etkileridir.

Dantrolen sodyum: Kas fibrilleri eksitasyon-kontraksiyonunda periferik olarak etkilidir. Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyon salınımını bloke ederek kas kontraksiyonunu inhibe eder. Ekstrafuzal kas fibrillerinden ziyade intrafuzal fibriller üzerine etki etmeyi tercih ederek düşük dozlarda klonus ve germe refleksi hiperaktivitesini selektif olarak azaltır. Yüksek dozlarda güçsüzlük gelişir. Periferik etki mekanizması nedeniyle serebral nedenli spastisitede önerilir. Yeni yapılmış bir çalışmada inmeli hastalarda tonüste azalma ve fonksiyonlarda gelişme gösterilememiştir. Günde 200 mg dozunda kas gücünde azalma saptanmıştır. Hepatotoksisite nadir görülür an-



Şekil 2: .....

çak potansiyel olarak öldürücü bir yanettir. En sık 2 aydan daha fazla 300 mg üstü yüksek doz ilaç ilaç kullanan 30 yaş üstündeki kadınlarda görülür. Karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir.

**Klonidin:** Bir antihipertansif ilaç olup, antispastisite etkisi gösterilmiştir. Alfa-2 agonisti olup, SKY'lı hastalarda hipertonus ve fleksör spazmları azaltır. Spastik parezili hastalarda yürüyüşü düzeltmiştir. Hem oral hem de transdermal formları vardır. İntratekal baklofenle birlikte intratekal olarak verildiğinde spazm ve nöropatik ağrıyı azaltmıştır. Bir klinik çalışmada SKY'lılarda baklofen klonidinden daha fazla olarak spastisiteyi azaltmıştır. Sınırlı deneyim inmeli ve CP'li hastalarda da spazmolitik etki göstermektedir. Yan etkiler postüral hipotansiyon, sedasyon ve depresyondur.

**Tizanidin:** Santral alfa 2 adreseptör agonisti olup, hem serebral hem de spinal spastisitede kullanılmaktadır. Hastalar arası etkin plazma konsantrasyonlarındaki geniş farklılıklar optimal dozajın her hasta için 2-4 hafta içinde titre edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Klinik denemelerde 2-36 mg/gün olarak kullanılmıştır. Tizanidin baklofene benzer etkiye sahip olup, tolerabilitesi daha iyidir. Sersemlik hissi her iki ajanla da görüldüğü halde kas güçsüzlüğü tizanidin kullananlarda baklofene göre çok daha düşüktür. Yan etkiler sersemlik hissi, ağız kuruluğu ve hipotansiyon şeklindedir.

Aşağıdaki medikal tedavi yöntemleri ise daha çok SKY'lı hastalarda denenmiştir.

**Gabapentin:** Antikonvülsan olarak 1994 yılında kullanılmaya başlanan gabapentin MS'lu hastalarda spastisite tedavisinde denenmiştir. GABA-erjik etkisi vardır. Hastalar ilk ay 300 mg/gün, sonra ise 400 mg/gün olarak hiçbir yan etki gelişmeden tedavi edilmişlerdir. Ashworth skalası 3 düzeyinden 1 düzeyine gelmiş ve hastalar walker ile birkaç adım atarken 75-100 m. yürür hale gelmişlerdir. Gabapentinin belirgin yan etki olmaksızın spastisiteyi etkin olarak azaltacağı kararına varılmıştır.

Subkutan bupivakain: %0.75 bupivakain sağlayan bir subkutanöz pompa ile spastisite tedavisi denenmiştir. Mekanizma çok açık değildir. Lokal anestetikler sempatetik ağrıdan sorumlu sensoryel yol boyunca anormal nöral impulsları inhibe ederler. Spontan aktif sinirlerde sodyum kanallarını seçici olarak bloke ederken, normal sinirlerde iletimi etkilemezler; böylece düşük doz da yeterli olabilir. Lidokain omurilikte monosinaptik ve polisinnaptik refleksleri azal-

tır. Bu elektrofizyolojik özellikler spastisiteye yönelik etkiyi açıklayabilir.

**İntravenöz orfenadrin sitrat:** Omurilik yaralanmalı hastalardaki spastik hipertoninin tedavisinde intravenöz olarak 60 mg orfenadrin sitrat plasebo ile karşılaştırılmış ve istatistiksel anlamlı etkiler saptanmıştır. Ancak tedaviden sonra 60 dk. süreyle hastalar izlenmiştir. Bu nedenle etki süresi üzerine ileri çalışmaların yapılması gerekliliği vurgulanmıştır.

**Glisin:** Glisin omurilikte en fazla bulunan nörotansmitterdir. Tavşanlarda önce iskemik omurilik yaralanması oluşturup, sonra bir kateterle omurilik glisinle yıkanmıştır. H refleksi izlenmiş ve glisinle anlamlı etkiler saptanmıştır.

**Fampridin-SR:** Potasyum kanal blokajı etkisi olan bu ilaç omurilik yaralanmalı hastalarda yararlı bulunmuştur.

Mevcut oral ve intratekal sistemik antispastisite tedavileri ile yapılan çalışmaların yeni yapılmış bir meta-analizi aşağıdaki sonuçları belirlemiştir:

- ♦ Spastisiteyi (kas germeye yanıtı) azaltan ajanlar non-selektiftir ve genellikle diğer santral sinir sistemi yanıtlarını deprese ederler. Bu ajanların sistemik verilmesi daha yüksek fonksiyonlar üzerinde çeşitli santral etkilere (sedasyon, hipotansiyon, bradikardi, depresyon, kognitif bozukluk, tolerans, sersemlik hissi gibi) neden olur.
- ♦ Spastisiteyi azaltan çoğu sistemik ajan hasta rahatlığını artırır; bu da pozitif subjektif hasta değerlendirmesine yol açar. Bazısı kontrol-lu çalışmalarda pasif fonksiyonu geliştirmiştir. Ancak pirasetam hariç hiçbir antispastisite ajanının kontrollu çalışmalarda aktif fonksiyonu geliştirdiği gösterilememiştir; aslında bazısı aktif fonksiyonu bozabilir.

Pasif hareket ve hastanın konforu ön planda olduğu zaman oral ajanlar uygun olabilir. Ancak, hiçbir çalışma bu durumlarda sistemik ve lokal tedavileri karşılaştırmamıştır. Aktif fonksiyon geliştirilmesi amaç olduğu zaman sistemik tedaviler santral sinir sistemi etkilerinin seçiciliğinin olmaması nedeniyle zararlı olabilir.

### **Motor nokta ve sinir blokları**

Kastaki hiperaktivitenin lokal tedavisi eğer spastisite sadece birkaç kas grubunu etkiliyorsa mantıklı bir yaklaşım olacaktır. Botulinum toksin enjeksiyonları-

nın kullanılmasından önce lokal anestetikler(lidokain ve diğerleri) ve alkol ( etanol ve fenol) lokal kas relaksasyonu amacıyla kullanılmaktaydılar. Lokal anestetikler kısa etki süreleri nedeniyle daha çok tanı amaçlı kullanılmaktadırlar. Lokal spastisitesi olan bir hastada lokal anestetikler ile yapılan blok, fenol veya botulinum toksini ile yapılan uzun etkili bir bloğun fonksiyonel olarak yararlı olup olamayacağı hakkında bir fikir verebilir. Fenol perinöral, intramusküler ve genel anestezi altında açık teknikle uygulanabilir. Botulinum toksini ile karşılaştırıldığında daha kısa sürede etkisini göstermesi, düşük maliyeti , antijenitesinin olmaması ve böylece tedaviye direnç kazanılmaması avantajlarıdır. Ancak doku destrüksiyonu etkisi, enjeksiyon sırasında ağrı oluşturmaları ve kronik ağrılı dizestezi ve vasküler reaksiyonlara yol açması dezavantajlarıdır. Şimdiye kadar fenol ve botulinum toksinini karşılaştıran ve birbirleri üzerinde avantaj ve dezavantajlarını araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle yaptığımız randomize, çift kör bir çalışmada inme sonrası spastik ayağın tedavisinde fenol bloğu ve botulinum toksini(BTX-A) karşılaştırılmıştır. Hastaların bir kısmına 3 ml %5'lik fenol ile tibial sinir blokajı yapılırken, diğer gruptaki hastalara gastroknemius medialis ve lateralis, soleus ve tibialis posterior kaslarına total 400 M.U BTX-A yapılmıştır. Tedavi öncesi ve 2,4,8,12. haftalarda hastalar değerlendirilmiştir. Değerlendirme kriterleri olarak AROM, PROM (goniometre ile ölçülen), Breys Giyme Skalası, Ashworth skalası, Ambülasyon skoru, Spastisite Global değerlendirme Skalası ve EMG ile ölçülen Klonus süresi alınmıştır. Her iki grupta da dorsifleksiyon Ashworth skorunda istatistiksel anlamlı gelişme sağlanmıştır. Ancak her iki grup karşılaştırıldığında 2 ve 4. haftadaki Ashworth skorundaki değişiklik BTX-A grubunda daha iyi olarak saptanmıştır. 8 ve 12. haftalarda iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Eversiyon için Ashworth skorundaki değişiklik ise sadece BTX-A grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı. Fenol grubunda hastaların %30'da dizestezi gelişmiştir.

Botulinum toksin tedavisinin maliyetinin yüksek olması araştırmacıları BTX-A tedavisinin etkinliğini artırıcı ve böylece daha düşük doz BTX-A kullanmayı mümkün kılan metodlar aramaya yöneltmiştir. Ayak-ayak bileği bantlama yönteminin ve elektrik stimülasyonunun tedavinin etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir.

Kas ve sinir blokları erişkin spastisitesinin tedavisinde inme, multipl skleroz, kafa travması, omurilik

yaralanmasında kullanılmıştır. Erişkin BTX-A uygulamalarının en sık yapıldığı durumlar ve kaslar şunlardır:

- ♦ Üst ekstremitte fleksör spastisite ( biceps, brachioradialis, flex.carpi ulnaris, flex. Digitorum profundus ve superficialis kasları)
- ♦ Alt ekstremitte planter fleksör ve invertör spastisite (gastroknemius lat & medialis, soleus ve tibialis posterior kasları)
- ♦ Alt ekstremitte addüktör spastisite (addüktör magnus / longus ve brevis kasları)

Botulinum toksininin spastisitede kullanımını araştıran ilk çalışmaların çoğunluğu kontrolsüz çalışmalardır, daha yakın zamanda yapılan plasebo-kontrollü çalışmalar bu ajanın spastisite tedavisindeki değerini ortaya koymuştur. Ancak çok dikkatli olarak planlanmış kontrollü çalışmaların ayrı ayrı kaslar için doz-yanıt ilişkisini ortaya çıkarma amacıyla yapılması gereklidir.

Fiziksel modaliteler, medikal tedavi, motor nokta ve sinir blokları ve cerrahi tedavi spastisiteyi azaltarak tedavide başarılı olabilir. Klinisyen spastisitenin yararlı ve zararlı etkilerini tartmalı ve zararlı hipertonusü azaltan ancak volanter hareket ve fonksiyonu koruyan tedavi yöntemlerini seçmelidir.

#### **Spastisitede Bt kullanım endikasyonları:**

*Semptomların azaltılması*

Spazm / ağrının azaltılması

*Fonksiyonel gelişme*

Ortez uyumunu sağlama

Hareket kontrol ve açıklığını artırma

Mobilitiyeyi geliştirme: hız, yürüyüş kalitesi veya tekerlekli sandalye kullanımı

Seksüel aktivite

Transferleri geliştirme

Postürü optimal hale getirme

*Önlem (tedavi)*

Bası yaraları ve kontraktür

İstem dışı hareketler nedeniyle yaralanma

*Hasta bakımının kolaylaşması*

Giyinmenin kolaylaşması

Hijyene yardımcı(perineal, aksiller ve palmar)

*Diğer tedavi stratejilerini geliştirme*

Fizyoterapiye yardımcı

Sistemik tedavi gereksinimini azaltma

Ortopedik cerrahi engelleme veya erteleme

Ortopedik cerrahi sonuçlarını belirleyebilme imkanı sağlama

*Kozmetik*

Daha doğal kol postürü

Giysilerin daha iyi uyumu

**Antispastik ajanların intratekal uygulanımı**

Son 15 yılda bu yeni tedavi modalitesi oral tedavilerle başarılı olarak tedavi edilemeyen hastalarda kullanılmaktadır. Spastisitede baklofen, midazolam, klonidin ve morfinin intratekal uygulaması gerçekleştirilmiştir. Kronik intratekal uygulama cerrahi girişim gerektirir; karın duvarına pompa subkutan olarak implante edilir; subaraknoid aralığa kateter konur. Ayrıca abdominal ve lomber alanlarda yabancı maddenin kronik olarak bulundurulması gerekmektedir. İlaç doğrudan spinal sıvıya verilir; böylece oral kullanımda olduğundan daha düşük dozda omurilikte daha yüksek konsantrasyonlar sağlanır. Oral alınımına göre santral sinir sistemi etkileri minimaldir. Önce spinal orijinli, daha sonra da serebral orijinli spastisitede uygulanmıştır.

*Intratekal baklofen uygulanımı (ITB)*

Oral antispastik ilaçlarla olduğu gibi ITB ile yapılan plasebo kontrollü çift-kör çalışmalar kas tonüsü değerlendirmesine odaklanmıştır ve aktif fonksiyon sistemik olarak araştırılmamıştır. Ayrıca çoğu çalışma kısa süreleri kapsamaktadır. Volanter hareket üzerine etkinin araştırıldığı kontrollü protokoller geliştirilmelidir.

ITB sfinkter fonksiyonları üzerine etkisi: Urge inkontinans ve inhibe edilemeyen mesane kontraksiyonları azalır. Bu durum işeme sonrası düşük rezidüel volümü olan hastalarda yararlı olabilir. Sfinkter dissinerjisi de azalabilir. 40 merkezi içeren bir klinik araştırmada ITB'nin mesane kontrolü üzerindeki etkisi açısından karışık sonuçlar elde edilmiştir. Üretal basınçta azalmaya rağmen, ITB rezidüel volümde progresif artışa neden olur. ITB ile tedavi edilen spastik hastalarda arefleks mesane ve retansiyon gelişimi de bildirilmiştir. Kateterize edilmeyen hastalarda kronik retansiyon olasılığı göz önünde tutulmalıdır. Bu

hastalarda, ITB uygulamadan önce işeme sonrası rezidüel volümler kontrol edilmelidir. Ayrıca konstipasyon da ITB sonrası sık rastlanan bir problemdir.

İnsan hatası veya mekanik yetmezliğe bağlı geri çekilme ve aşırı dozla ilgili koma ve solunum depresyonu ile sonuçlanan bazı olgular sunulmuştur.

**SONUÇ**

Kas güçsüzlüğü, yumuşak doku kontraktürü ve kas aşırı aktivitesi santral paralizili hastalarda özürüllük oluşturan üç ana faktördür. Spastisite bu hastaları etkileyen kas aşırı aktivitesinin sadece bir komponentidir. Kas aktivitesinin tedavisi ile birlikte mutlaka kas kısılması ve güçsüzlüğün de tedavisi yapılmalıdır. Kas aktivitesinin tedavisi lokal (IM veya perinöral enjeksiyonlar) ve sistemik (antispastik ajanların oral veya intratekal kullanımı) olarak yapılır. Klinisyen, hasta ve ailesi açısından tedavinin amaçlarını planlamak önemlidir.

**KAYNAKLAR**

1. Chae J, Hart R: Comparison of discomfort associated with surface and percutaneous intramuscular electrical stimulation for persons with chronic hemiplegia Am J Phys Med Rehabil 1998 77(6):516-22
2. Chiara T, Carlos J, Martin D : Cold effect on oxygen uptake, perceived exertion and spasticity in patients with multiple sclerosis Arch Phys Med Rehabil 1998 79(5): 523-8
3. Dunevski A, Perel AB: Gabapentin for relief of spasticity associated with multiple sclerosis Am J Phys Med Rehabil 1998 77(5):451-4
4. Goodman BS, Jann BB, Haddox JD: Subcutaneous bupivacaine for treatment of spasticity Orthopedics 1995 18(2): 151-9
5. Hesse S, Reiter F, Konrad M: BTX-A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke Clin Rehabil 1998 12(5): 381-8
6. Kirazlı Y, On AY, Kısmalı B, Akşit R: Comparison of phenol block and botulinus toxin type A in the treatment of spastic foot after stroke: a randomized, double-blind trial Am J Phys Med Rehabil 1998 77(6):510-5
7. Little JW, Massagli TL: Spasticity and associated abnormalities of muscle tone. Rehabilitation Medicine (Ed: DeLisa JA, Gans BM)'da. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998:997-1009
8. Nance P, Sheremata A et al: Relationship of the antispasticity effect of tizanidine to plasma concentration in patients with multiple sclerosis Arch Neurol 1997 54: 731-6

9. On AY, Kirazlı Y, Kısmalı B, Akşit R: Mechanisms of action of phenol block and botulinus toxin type A in relieving spasticity. *Am J Phys Med Rehabil* 1999 78(4):344-349
10. Pease WS: Therapeutic electrical stimulation for spasticity *Am J Phys Med Rehabil* 1998 77(4):351-5
11. Potisk KP, Gregoric M, Vodovnik L. Effects of TENS on spasticity in patients with hemiplegia *Scand J Rehabil Med* 1995 27(3):169-74
12. Reiter F, Danni M: Low dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of spastic foot after stroke *Arch Phys Med Rehabil* 1998 79(5): 532-5
13. Simpson RK, Gondo M, Robertson CS: The influence of glycine on spinal cord injury-induced spasticity *J Neurol* 1995 242(10): 712-3
14. Sonde L, C Gip et al: Stimulation with low frequency TENS stimulation increases motor function of the post-stroke paretic arm *Scand J Rehabil Med* 1998 Jun; 30(2):95-8
15. Spasticity Study Group : Spasticity Muscle & Nerve Suppl. 6 / 1997
16. Wang RY, Tsai MW: Effects of surface spinal cord stimulation on spasticity *Am J Phys Med Rehabil* 1998 77(4):282-7
17. Weingarden HP, Zeilig G, heruti R et al: Hybrid FES orthosis system for the upper limb *Am J Phys Med Rehabil* 1998 77(4):276-81
18. Proceedings of the 3rd European Botulinum Toxin Symposium. Botulinum toxin in the future. *European Journal of Neurology* 1997 4(2):1-88