



# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΓΧΥΣΗ ΒΟΥΤΥΛΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΞΙΝΗΣ (ΒΟΤΟΧ®) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Ιωάννης Διονυσιώτης <sup>1</sup>, Δημήτριος Κιουρτίδης <sup>2</sup>,  
Αναστασία Καρβούνη <sup>2</sup>, Αναστασία Καζαντζιόγλου <sup>2</sup>,  
Ιωάννης Κλιάφας <sup>2</sup>

(1) Μονάδα Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Γενικό Νοσοκομείο Ρόδου, Ρόδος

(2) Νευρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Ρόδου, Ρόδος

# ΣΚΟΠΟΣ:

- Να διερευνηθεί η επίδραση της βουτυλλινικής τοξίνης και το λειτουργικό αποτέλεσμα σε ασθενείς με νευρολογικές βλάβες και
- να συσχετιστεί με τις μονάδες του φαρμάκου που εγχύθηκαν στις περιοχές που επιλέχθηκαν και με τη μείωση του βαθμού σπαστικότητας.

# ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ:

- Μελετήθηκαν σαράντα τρεις (43) ασθενείς (εσωτερικοί και εξωτερικοί)
- που αντιμετωπίστηκαν στα τμήματά μας σε διάστημα 18 μηνών (25 άνδρες και 18 γυναίκες)
- με βουτυλλινική τοξίνη (Botox®, Allergan Inc, Irvine, CA, USA)
- υπεβλήθησαν σε ενδομυϊκή έγχυση στους μυς των άνω (μείζων θωρακικός, δικέφαλος βραχιόνιος, πρόσθιος βραχιόνιος, βραχιονοκερκιδικός, καμπτήρες καρπού και δακτύλων) ΚΑΙ ΚΑΤΩ άκρων (προσαγωγοί, οπίσθιοι κνημιαίοι, γαστροκνήμιοι) ανάλογα με την κλινική εικόνα.
- Η έγχυση πραγματοποιήθηκε υπό ηλεκτρομυογραφική παρακολούθηση.
- Δεν υπήρξε χρηματοδότηση από την Allergan Inc

# ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

## ΚΛΙΝΙΚΑ

- ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ  $\geq 3$  ΣΤΗΝ ΚΛΙΜΑΚΑ *m. ASHWORTH scale*
- ΚΛΟΝΟΣ
- ΗΛΙΚΙΑ  $\geq 14$  ΕΤΩΝ
- ΕΛΛΕΙΨΗ ΣΥΓΚΑΜΨΕΩΝ

## ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ

- ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΤΙΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΣ ΖΩΗΣ (A.D.L.)
- ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΟΡΘΩΣΕΩΝ
- ΥΠΑΡΞΗ ΑΛΓΟΥΣ

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΒΛΑΒΗ (n=43)

Παθολογικής Αιτιολογίας			Τραυματικής Αιτιολογίας	
Αγγειακό Εγκεφαλικό	Εγκεφαλική Παράλυση	Σκλήρυνση κατά πλάκας	Βλάβη Νωτιαίου Μυελού	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση
19	3	12	3	6

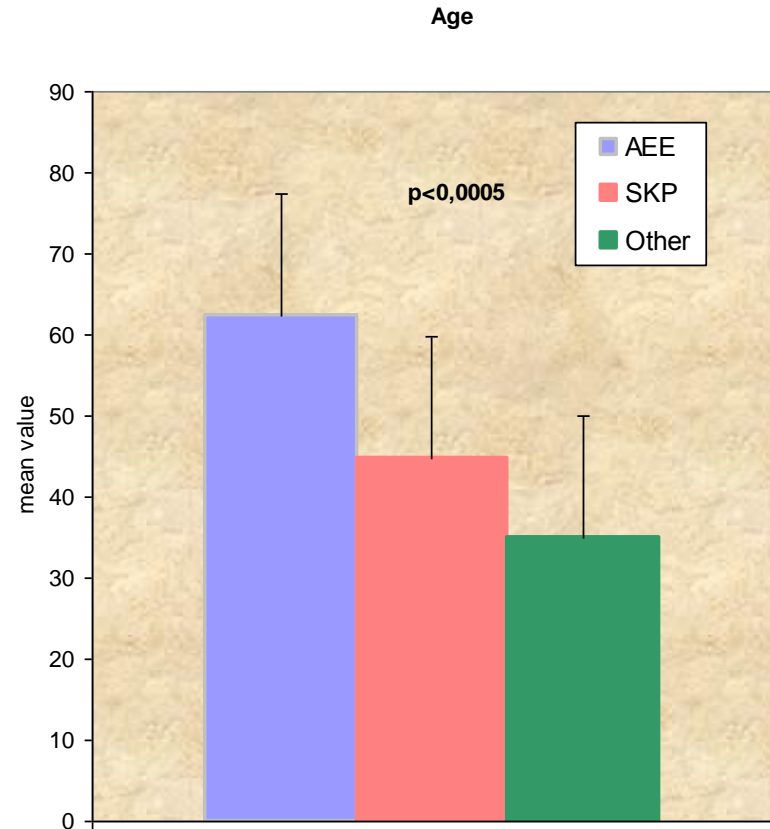
- Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών με εγκεφαλική παράλυση, βλάβη Ν.Μ. και κρανιοεγκεφαλική κάκωση κατά την υποβολή της εργασίας οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν στην ομάδα other η ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε 3 ομάδες (ΑΕΕ, ΣΚΠ, other)
- Αναγνωρίζουμε πως η ομάδα other περιλαμβάνει <μεικτό> πληθυσμό ατόμων

- Εξετάστηκαν δεδομένα από τις περιοχές των μυών που εγχύθηκε το φάρμακο,
- οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν,
- η μείωση του βαθμού σπαστικότητας (χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα modified Ashworth),
- ο αριθμός των συνεδριών,
- *καθώς και λειτουργικές παράμετροι που εμπλέκονται κατά τη διαδικασία Αποκατάστασης* όπως:
- ο πόνος (χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα VAS),
- ο κλόνος
- ο δείκτης Barthel
- η χρήση ορθωτικών μέσων και
- υπολογίστηκε το ποσοστό των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία και τοποθέτησαν ή παραπέμφθηκαν για τοποθέτηση αντλίας μπακλοφένης.

# **ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΗΛΙΚΙΑ, ΟΡΘΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΠΟΜΠΗ ΓΙΑ ΑΝΤΛΙΑ ΜΠΑΚΛΟΦΕΝΗΣ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ**

# ΗΛΙΚΙΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ

	Age					
	N	Mean	SD	Pairwise comparisons		
				AEE	ΣΚΠ	Other
AEE	19	62,42	11,18	---	<b>p= 0,001</b>	<b>p &lt;0,0005</b>
ΣΚΠ	12	44,83	8,60	----	----	p =0,185
Other	12	35,08	16,83	----	----	----
Overall Sig.	<b>p &lt;0,0005</b>					

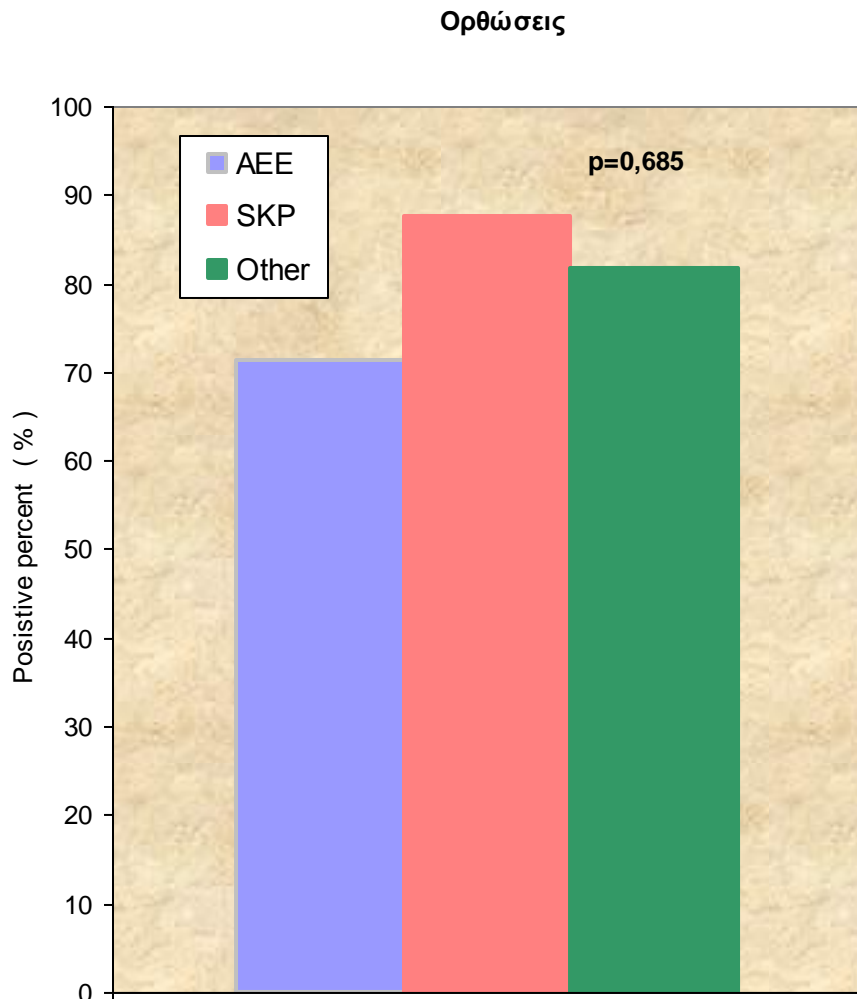


Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις παθήσεις για την μεταβλητή ηλικία ( $p < 0,0005$ ).

Από τις συγκρίσεις κατά ζεύγη παρατηρούμε ότι η ομάδα AEE διαφέρει με τις ΣΚΠ και Other αντίστοιχα.



# ΧΡΗΣΗ ΟΡΘΩΣΕΩΝ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ

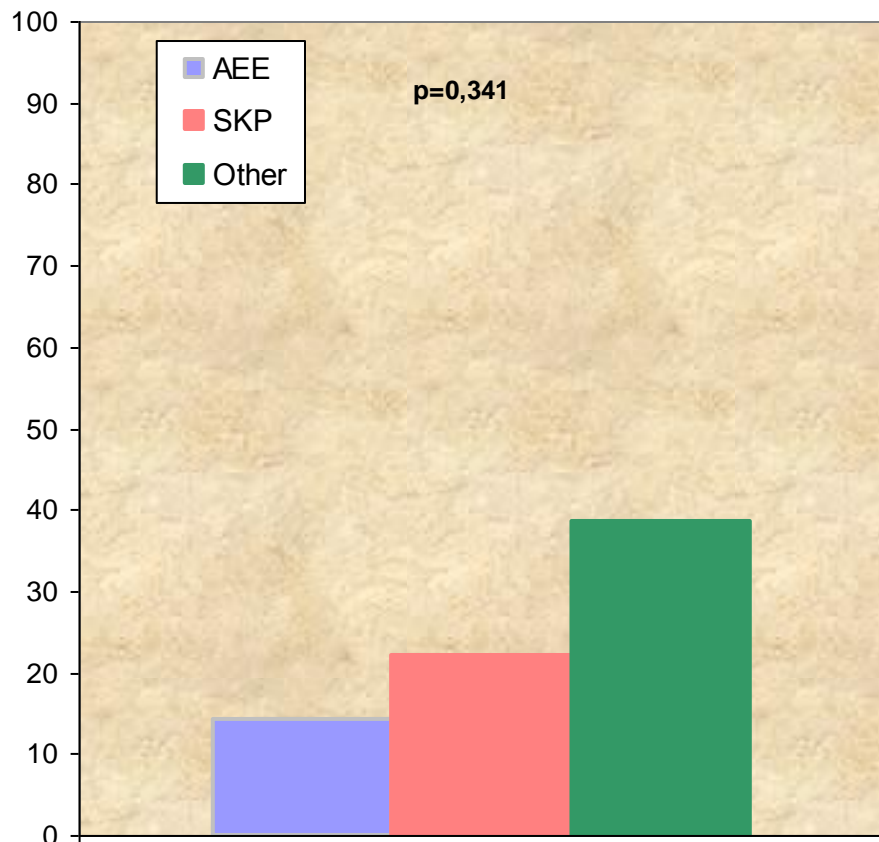


		Ορθώσεις		
		no	yes	Total
AEE	n	4	10	14
	%	<b>28,6%</b>	<b>71,4%</b>	100,0%
SKP	n	1	7	8
	%	<b>12,5%</b>	<b>87,5%</b>	100,0%
OTHER	n	2	9	11
	%	<b>18,2%</b>	<b>81,8%</b>	100,0%
Total	n	7	26	33
	%	21,2%	78,8%	100,0%
$X^2=0.877$ df=2 p-value=0,685				

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις παθήσεις για το ποσοστό της χρήσης ορθώσεων ( 71,4% ως 87,5% ως 81,8%  $p =0,685$  ).

# ΠΑΡΑΠΟΜΠΗ ΓΙΑ ΑΝΤΛΙΑ ΜΠΑΚΛΟΦΕΝΗΣ

Παραπομπή για αντλία μπακλοφένης



		Παραπομπή για αντλία μπακλοφένης		
		no	yes	Total
AEE	n	12	2	14
	%	<b>85,7%</b>	<b>14,3%</b>	100,0%
SKP	n	7	2	9
	%	<b>77,8%</b>	<b>22,2%</b>	100,0%
OTHER	n	8	5	13
	%	<b>61,5%</b>	<b>38,5%</b>	100,0%
Total	n	27	9	36
	%	75,0%	25,0%	100,0%
$\chi^2=2.15$ df=2 p-value=0,341				

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις παθήσεις για το ποσοστό της παραπομπής για αντλία μπακλοφένης ( 14,3% ως 22,2% ως 38,5%  $p = 0,341$  ).

# Συνεδρίες Botox

Από τους 43 ασθενείς

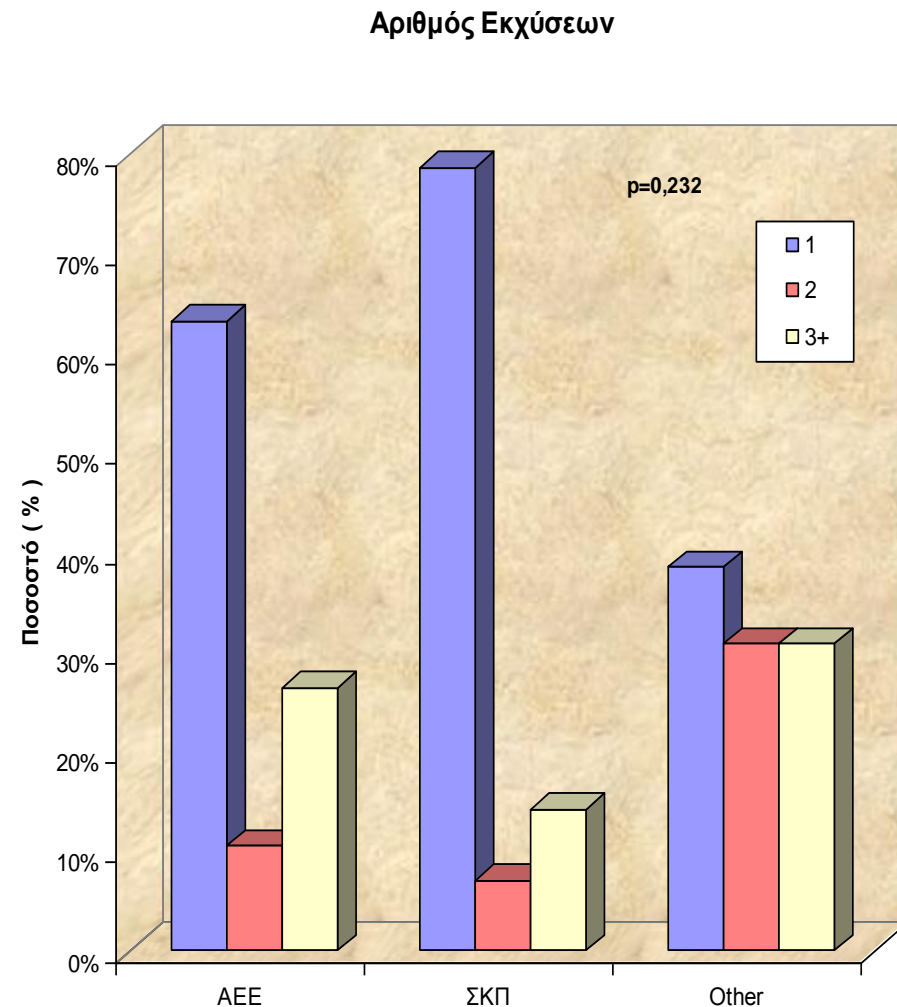
- 7 ασθενείς πραγματοποίησαν 2η συνεδρία,
- 8 ασθενείς 3η συνεδρία,
- 2 ασθενείς 4η και
- 1 ασθενής 5η συνεδρία

στο διάστημα 18 μηνών.

- Ο μέσος όρος των συνεδριών ήταν 4 μήνες.

Εκχύσεις							
		1	2	3	4	5	Total
AEE	n	12	2	4	1	0	19
	%	63,2%	10,5%	21,1%	5,3%	,0%	100,0%
SKP	n	11	1	1	1	0	14
	%	78,6%	7,1%	7,1%	7,1%	,0%	100,0%
ΟΤΗΕ	n	5	4	3	0	1	13
	R %	38,5%	30,8%	23,1%	,0%	7,7%	100,0%
$\chi^2=9,38$ df=8 p-value=0,312							

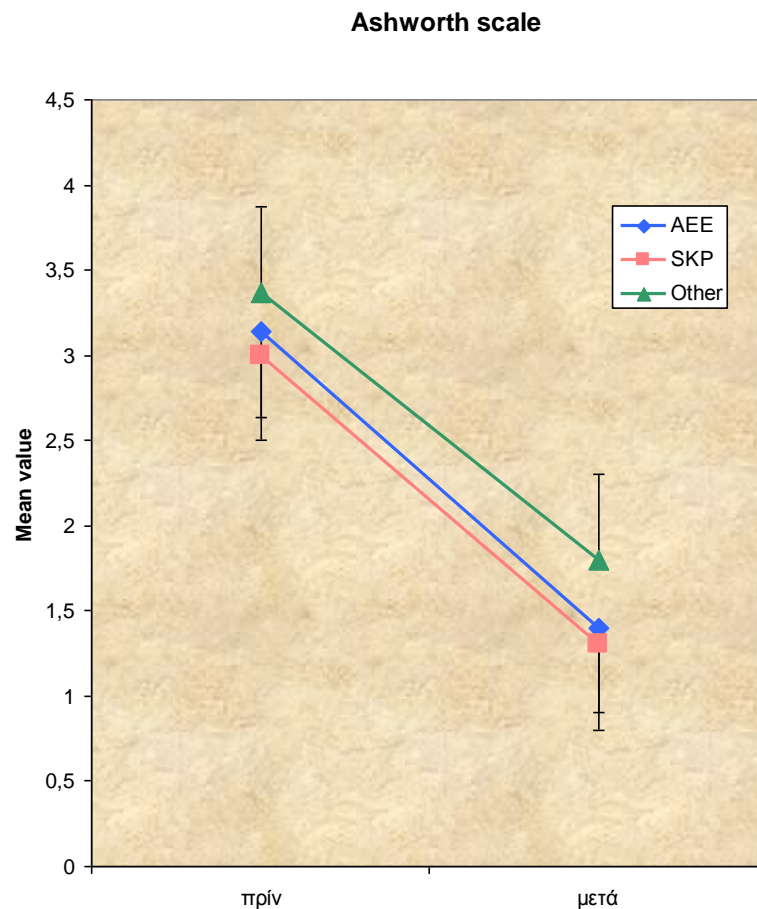
Εκχύσεις					
		1	2	3+	Total
AEE	n	12	2	5	19
	%	63,2%	10,5%	26,4%	100,0%
SKP	n	11	1	2	14
	%	78,6%	7,1%	14,2%	100,0%
OTHER	n	5	4	4	13
	%	38,5%	30,8%	30,8%	100,0%
$\chi^2=5,59$ df=4 p-value=0,232					



Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις παθήσεις για τον αριθμό των εκχύσεων ( $p = 0,312$ ), ( $p = 0,232$ ).

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ**  
**ΤΗΣ ASHWORTH SCALE**  
**ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ**  
**ΟΜΑΔΕΣ**

- Παρατηρήσαμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση {  $F(2,21)=0.380$ ,  $p=0,689$  }, άρα η *ASHWORTH scale* μεταβάλλεται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο στις παθήσεις που ελέγχουμε



- Παράλληλα με το ίδιο μοντέλο μπορούμε να ελέγξουμε αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της μεταβλητής **ASHWORTH** ανάμεσα στις ομάδες σε κάθε χρονική στιγμή ξεχωριστά.

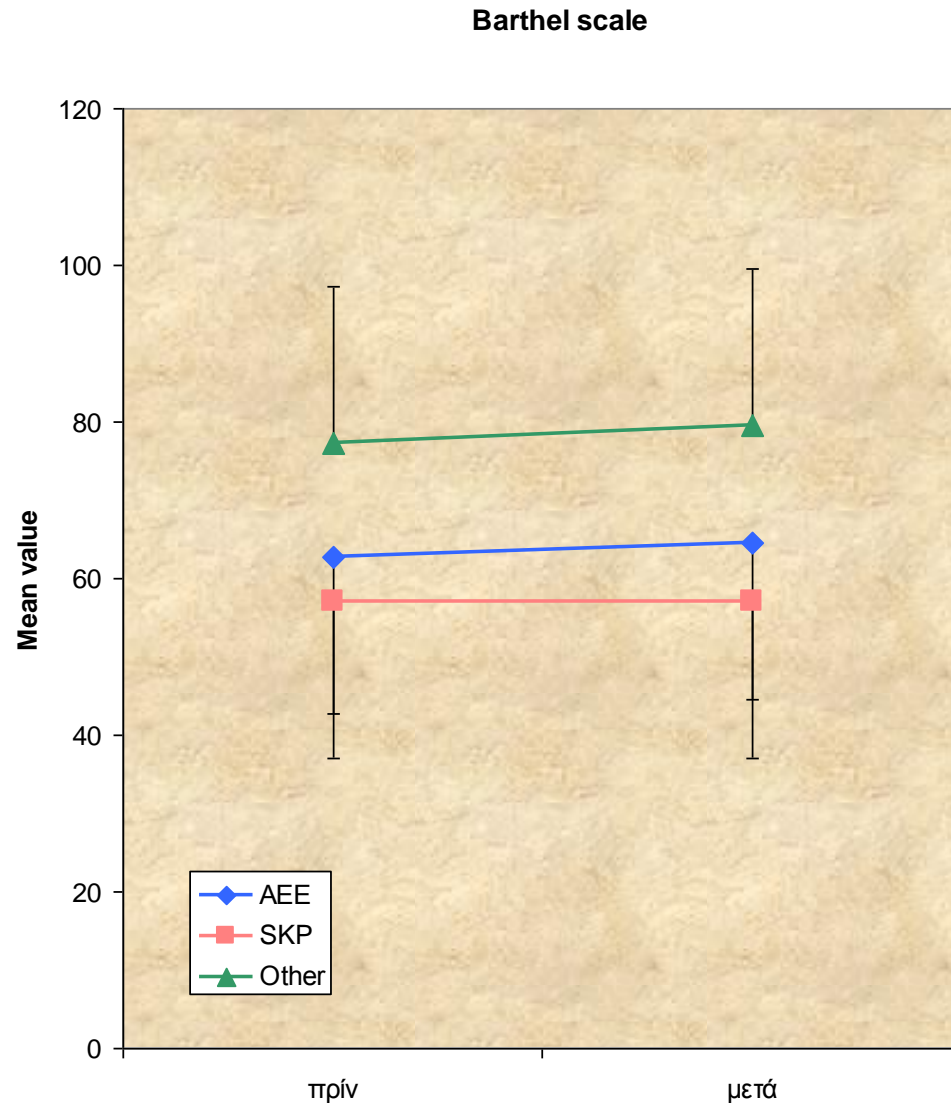
Χρόνος	πριν					
	N	Mean	SD	Συγκρίσεις κατά ζεύγη		
				AEE	ΣΚΠ	Other
AEE	7	3,14	,378	---	p =NS	p =NS
ΣΚΠ	9	3,00	,500	----	----	p =NS
Other	8	3,38	,518	----	----	----
Overall Sig.	p =0,682					
Χρόνος	μετά					
	N	Mean	SD	Συγκρίσεις κατά ζεύγη		
				AEE	ΣΚΠ	Other
AEE	7	1,43	,787	---	p =NS	p =NS
ΣΚΠ	9	1,33	,500	----	----	p =NS
Other	8	1,88	,991	----	----	----
Overall Sig.	p =0,338					

• Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις παθήσεις για την μεταβλητή ASHWORTH στην αξιολόγηση πριν ( $p = 0,682$ ) και στην αξιολόγηση μετά ( $p = 0,338$ )



# **ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΗΣ BARTHEL ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ**

- Παρατηρήσαμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση  $\{ F(2,26)=0.682, p=0,514 \}$ , άρα η BARTHÉL μεταβάλλεται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο στις παθήσεις που ελέγχουμε



- Παράλληλα με το ίδιο μοντέλο μπορούμε να ελέγξουμε αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της μεταβλητής BARTHEL ανάμεσα στις ομάδες σε κάθε χρονική στιγμή ξεχωριστά .

Χρόνος	πριν					
	N	Mean	SD	Συγκρίσεις κατά ζεύγη		
				AEE	ΣΚΠ	Other
AEE	13	62,69	24,38	---	p =NS	p =NS
ΣΚΠ	7	57,14	18,68	----	----	p =NS
Other	9	77,22	22,10	----	----	----
Overall Sig.	p =0,184					

Χρόνος	μετά					
	N	Mean	SD	Συγκρίσεις κατά ζεύγη		
				AEE	ΣΚΠ	Other
AEE	13	64,62	24,28	---	p =NS	p =NS
ΣΚΠ	7	57,14	18,68	----	----	p =NS
Other	9	79,44	21,71	----	----	----
Overall Sig.	p =0,136					

- Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις παθήσεις για την μεταβλητή BARTHEL στην αξιολόγηση πριν ( $p = 0,184$ ) και στην αξιολόγηση μετά ( $p = 0,136$ )

## ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΛΥΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΩΝ ASHWORTH-BARTHEL SCORE ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ

		N	Mean	Std. Deviation	p-value
ASHW12	AEE	10	-1,60	,52	0.979
	SKP	10	-1,60	,52	
	ΚΕΚ	3	-1,67	,58	
BARTH12	AEE	15	1,67	4,50	0.208
	SKP	9	,00	,00	
	ΚΕΚ	5	4,00	5,48	

- Οι ασθενείς είχαν βελτίωση της κλίμακας Ashworth ( $p < 0.001$ ),
- Υπήρξε βελτίωση του πόνου και μείωση του κλόνου (NS).
- Ο δείκτης Barthel αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των συνεδριών ( $p = 0.048$ ).

		Mean	N	Std. Deviation	
Pair 1	ashw1	3,1	33,0	,5	<0,001
	ashw2	1,5	33,0	,8	
Pair 2	barth1	65,9	29,0	23,1	0,048
	barth2	67,4	29,0	23,2	

- Ο βαθμός της βελτίωσης δε διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των συνεδριών.
- Δεν υπήρξαν διαφορές στη μείωση της σπαστικότητας μεταξύ ασθενών με βλάβη παθολογικής ή τραυματικής αιτιολογίας.
- Για να διατηρηθεί το λειτουργικό αποτέλεσμα ήταν απαραίτητη η πραγματοποίηση νέας συνεδρίας.

# ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΜΟΝΑΔΩΝ ΤΩΝ ΕΚΧΥΣΕΩΝ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ

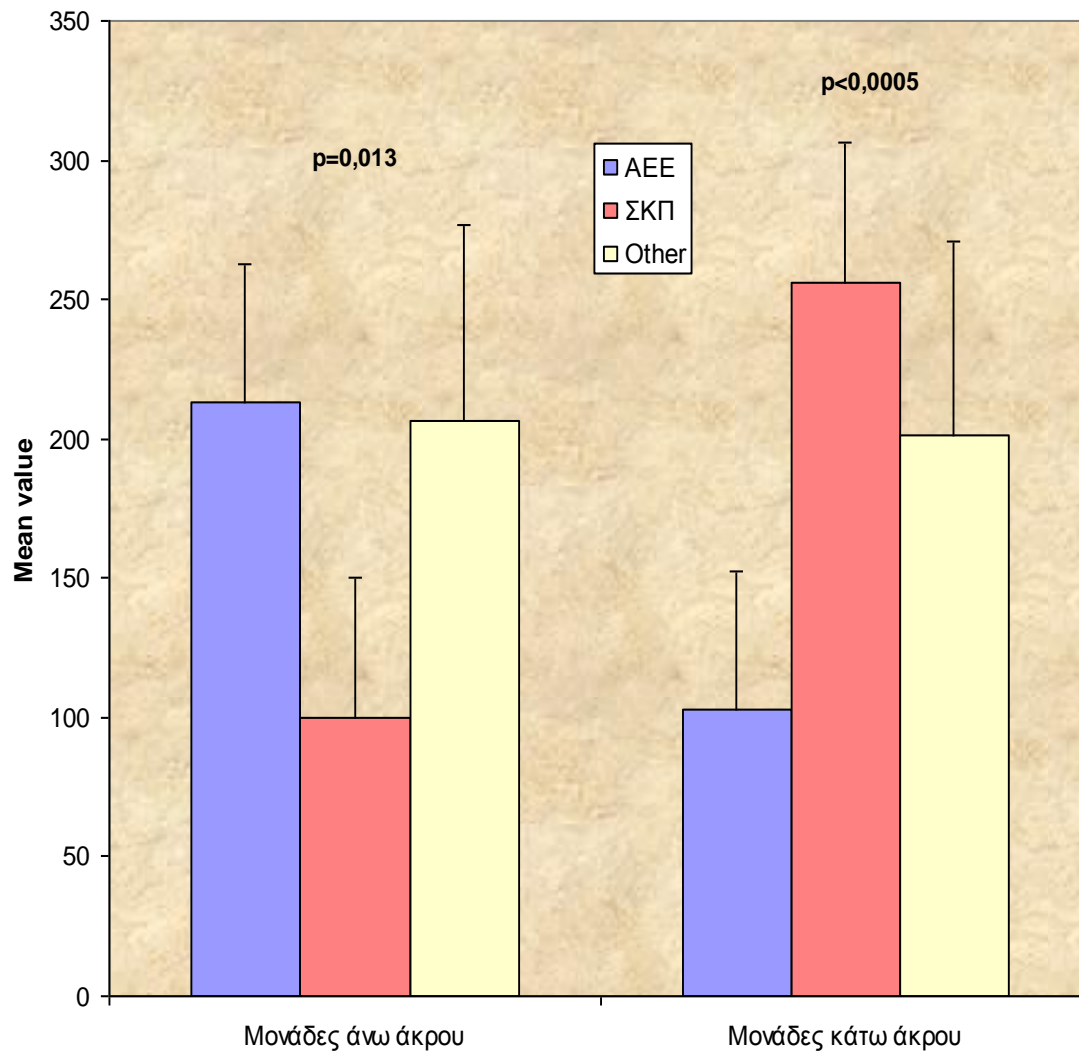
	Μονάδες κάτω άκρου					
	N	Mean	SD	Pairwise comparisons		
				AEE	ΣΚΠ	Other
AEE	18	102,50	20,63	---	<b>p &lt;0,0005</b>	<b>p =0,009</b>
ΣΚΠ	14	256,07	93,93	----	----	p =0,317
Other	13	201,03	126,43	----	----	----
Overall Sig.	p <0,0005					

	Μονάδες άνω άκρου					
	N	Mean	SD	Pairwise comparisons		
				AEE	ΣΚΠ	Other
AEE	18	212,78	58,71	---	<b>p= 0,012</b>	p =0,995
ΣΚΠ	3	100,00	0,00	----	----	<b>p =0,031</b>
Other	8	206,67	60,89	----	----	----
Overall Sig.	p =0,013					

- Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις παθήσεις για την μεταβλητή **Μονάδες κάτω άκρου** (p <0,0005 ) και για την μεταβλητή **Μονάδες άνω άκρου** (p =0,013 ).
- Από τις συγκρίσεις κατά ζεύγη παρατηρούμε ότι η ομάδα ΣΚΠ διαφέρει με τις AEE και Other αντίστοιχα.



## Μονάδες Botox



# Θέμα της δοσολογίας

- Η ιδανική δοσολογία BtxA για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας των άνω άκρων δεν έχει ακόμη καθορισθεί
- Μέχρι σήμερα μόνο μια μελέτη έχει διερευνήσει αυτό το θέμα <sup>1</sup>
- Μια ομάδα από ειδικούς στο BTX συνιστούν πως η μέγιστη δόση ανά συνεδρία είναι μεταξύ 400 έως 600 μονάδων.
- Από έμπειρους κλινικούς έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις έως και 900  $\mu$ , αλλά λείπουν μελέτες που να έχουν μελετήσει συστηματικά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των υψηλών δόσεων Botox®

Table 2. Factors that Affect Dose Selection of BTX

---

## Patient-related factors

- Spastic hypertonia severity
- Muscle and limb involvement
- Spastic hypertonia duration
- Age and body mass
- Outcome of prior BTX treatment

## Clinician-related factors

- Experience, knowledge and expertise

## Other factors

- Cost
  - Availability of adjunctive therapy
- 

Francisco GE. Botulinum toxin for post-stroke spastic hypertonia: a review of its efficacy and application in clinical practice. *Ann Acad Med Singapore*. 2007 Jan;36(1):22-30.

1. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, Gibson J, Mordaunt JM, Monaghaw EP. Botulinum toxin type A in the treatment of upper limb extremity spasticity: a randomised double blind, placebo-controlled trial. *Neurology*.. 1996;46:1306–1310

- Ευρέθη θετική συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής (μείωσης της τιμής) της κλίμακας Ashworth με τις μονάδες Botox® που εγχύθηκαν στα άνω άκρα ( $r=0.5$ ),  
(οι προσαγωγοί είχαν τη μικρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία με έγχυση βουτυλλινικής τοξίνης, αυτό πιθανώς οφείλεται:
  - στην κυριαρχία των προσαγωγών ως κεντρική συνιστώσα πρόκλησης σπαστικότητας
  - ανάγκη έγχυσης μεγαλύτερης δοσολογίας
- ενώ δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του βαθμού βελτίωσης και της κλινικής νευρολογικής κατάστασης (AIS score).

			maa1	mka1
Spearman's rho	ASW12	Correlation Coefficient	<b>0.507</b>	-0.159
		Sig. (2-tailed)	0.135	0.480
		N	10	22
	BARTH12	Correlation Coefficient	0.324	-0.031
		Sig. (2-tailed)	0.204	0.877
		N	17	28