

La mano spastica: trattamento con tossina botulinica

The spastic hand: treatment with botulinum toxin

ROMANINI L., VILLANI C., CHIOZZI F., PERSIANI P.

Parole chiave: Tossina botulinica - paralisi cerebrali infantili - mano spastica

Key words: Botulinum toxin type A - cerebral palsy - spastic hand

SUMMARY

Botulinum toxin A inhibits presynaptic release of acetylcholine at the neuromuscular junction and has reportedly then successful in the treatment of spastic disorders. BTX A judged to be a potentially valuable non operative adjunctive technique in the management of the upper limbs deformity in pediatric patients with cerebral palsy. Measurements were obtained from 20 children (range 3 – 16 years, average 8,5 years) with hemiplegic or quadriplegic cerebral palsy before BTX A injections and at 2 and 4 weeks after injection and every month thereafter. The patients were assigned to one of 3 groups according to the Zancolli classification and were evaluated for changes in muscle tone according to the M.A.S., in the opposing muscle of thumb, and in the degree of supinators' deficit. In order to characterise the response profile to BTX A injections, outcomes were assessed by a combination of clinical measures, the duration of response and the time to next injection. The individual patients' response to BTX A treatment episodes was characterised into 4 groups: Golden (4), Clinical (12), Minimal (3) and Non Responders (1). This study provides evidence that BTX A is effective in the treatment of upper limb spasticity, as it reduces spasticity and improve function, has low invasiveness and can be used in very young patients.

INTRODUZIONE

L'uso della tossina botulinica per il trattamento della spasticità ha trovato, negli ultimi tempi, sempre più spazio grazie alla bassa invasività, al suo facile impiego e ai notevoli vantaggi nella prevenzione dei danni derivanti dall'instaurarsi di contratture e di rigidità.

L'uso di tale farmaco per il trattamento delle deformità all'arto superiore è stata un'acquisizione recente, dimostrata anche dall'analisi letteratura (1,2,3) in rapporto agli studi ormai approfonditi sul beneficio della tossina per il trattamento della spasticità dell'arto inferiore (4-12) iniziati circa 15 anni fa.

La chirurgia ortopedica, soprattutto sull'arto inferiore, sta sempre più orientandosi verso una chirurgia "riabilitativa", intesa come un intervento sui tessuti

molli per prevenire le deformità strutturate e per ristabilire la funzione limitata da una contrattura, e sta ottenendo risultati molto validi e buoni (13-17) e duraturi.

La chirurgia sull'arto superiore, soprattutto in rapporto alla fine specializzazione funzionale della mano, nonostante gli sforzi non è ancora riuscita ad assicurare risultati funzionali soddisfacenti anzi spesso essi risultano deludenti rispetto alle aspettative del chirurgo stesso in quanto limitati nel tempo e parziali.

Per questo motivo mentre la chirurgia sull'arto inferiore non ha avuto bisogno di ricercare nuove soluzioni, quella sull'arto superiore è in continua ricerca al fine di orientarsi verso una chirurgia di prevenzione e quindi "riabilitativa" inquadrabile nel concetto di Vidal di "...una seduta riabilitativa eseguita in narcosi" (18).

In quest'ottica, secondo noi, la tossina botulinica risulta un ottimo trattamento, e forse di elezione, in modo particolare verso pazienti piccoli in quanto in grado di "migliorare" il loro schema motorio favorendo la corticalizzazione dei movimenti attraverso afferenze stereognosiche.

Risulta infatti molto utile come planning preoperatorio, come tempo precedente o posticipante la chirurgia ortopedica, come facilitazione alla terapia fisica e, soprattutto per l'arto superiore, come intervento di elezione. Per questo motivo abbiamo voluto indirizzare questo studio, che riguarda l'utilizzazione e la validità della tossina botulinica, nel trattamento delle deformità dell'arto superiore e della mano nelle p.c.i., ed in particolare: braccia addotte ed intraruotate, gomito flessio, avambraccio pronato (anche nei pazienti che mostrano un certo grado di supinazione attiva, raramente questa raggiunge la posizione media), polso flessio frequentemente con deviazione ulnare, pugno chiuso con flessione delle dita.

Tra le varie tossine botuliniche quella che trova maggiore indicazione terapeutica è la tossina botulinica di tipo A (19), neurotossina purificata fornita di specificità colinergica, che svolge la sua azione bloccando il segnale di trasmissione a livello della giunzione neuromuscolare, inibendo il rilascio di acetilcolina dalla terminazione presinaptica all'arrivo dello stimolo nervoso (20).

L'effetto è reversibile grazie alla formazione di nuove terminazioni nervose attraverso un processo di gemmazione "sprouting" e quindi alla reinnervazione del muscolo (21, 22). Il livello di blocco chimico sinaptico dipende dalla concentrazione di tossina iniettata nel muscolo e dal livello di attività del motoneurone stesso.

Tale transitorietà di effetto viene sfruttata anche nel planing preoperatorio come test di validità di un eventuale programma chirurgico il cui risultato non è ben valutabile a priori, prendendo il posto dell'alcolizzazione e fenolizzazione dall'efficacia più incostante.

Pazienti sottoposti a più infiltrazioni, per le proprietà antigeniche della neurotossina possono sviluppare una reazione immunitaria con formazione di anticorpi antitossina con mancata risposta all'infiltrazione (23).

MATERIALI E METODI

Per il nostro studio abbiamo preso in considerazione, dall'Ottobre 1999 a Luglio 2000, 20 pazienti di cui 6 maschi e 14 femmine, affetti da p.c.i., trattati, presso la I^a Cattedra dell'Università di Roma "La Sapienza", con infiltrazione di tossina botulinica.

L'età media era di 8,5 anni (min 3,3 max 16) ri-

spettivamente di 8,6 anni (min 3,3 max 16) per i maschi, e di 8,4 (min 5 max 16) per le femmine.

Di questi pazienti, 9 erano affetti da doppia emiparesi (5 maggiore a destra e 4 maggiore a sinistra) e 11 da emiparesi (6 a destra e 5 a sinistra).

I pazienti che sono stati sottoposti ad infiltrazione con tossina botulinica sono stati selezionati in base all'età, alla gravità della spasticità, alla classificazione di Zancolli ed alla loro capacità di collaborazione per il trattamento rieducativi postinfiltrativo.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad infiltrazione intramuscolare di BTX-A (BOTOX®Allergan Inc., Irvine, CA, USA) liofilizzata da diluire al 2% con soluzione fisiologica al 0,9% di NaCl.

Le dosi utilizzate sono state decise individualmente secondo il protocollo di utilizzo del farmaco (Tabella 1), in base al muscolo da inoculare, al peso del paziente, al grado di spasticità. Si è deciso di utilizzare dosi minime per evitare lo sviluppo di immuno-resistenza al trattamento con la tossina botulinica di tipo A, usando quindi la dose minima efficace ed estendendo il più possibile gli intervalli tra i trattamenti (23).

La classificazione di Zancolli (24, 25) prevede la loro suddivisione in 3 gruppi:

Nel I gruppo la spasticità in flessione è minima ed il paziente può estendere del tutto le dita con posizione neutra del polso o con meno di 20° di flessione. L'estensione del polso è ridotta nei gradi estremi con le dita estese, e la mano è ulnarizzata.

Nel II gruppo le dita di questi pazienti possono estendersi ma con flessione del polso compresa fra i 20° e gli 80°. Tale gruppo è poi suddiviso in due sottogruppi, A e B a seconda che gli estensori siano funzionanti (a) o meno (b).

Nel III gruppo sono compresi i casi più gravi, in cui la flessione del polso ai gradi massimi di escursione articolare non porta ad alcuna estensione delle dita. L'estensione del polso è assente anche con la massima flessione passiva delle dita.

In base a tale classificazione dei pazienti da noi trattati a livello dell'arto superiore 11 appartenevano al I gruppo (G.S., C.C., G.P. D.F.C., R.G., R.M., C.V., L. R., F.C., T.R., P.C.), 6 al II gruppo (4 al IIa M.M.,

Tabella 1

Deformità	Muscoli	Dose U/Kg	Siti
Flessione gomito	Brachioradiale	1	1
	Brachiale	2	1-2
	Bicipite	2	2-3
Pronazione avambraccio	Pronatore Rotondo	1	1
	Pronatore Quadrato	1	1
Flessione polso	Flessore Radiale Carpo	1-2	1
	Flessore Ulnare Carpo	1-2	1
	Flessore delle Dita	1-2	1-2

P.P., N.M., M.B. e 2 al IIb R.R., R.F.), 3 al III gruppo (M.A., P.M., S.E.).

Inoltre abbiamo valutato la funzione di presa, la capacità di opposizione del pollice sulle altre dita, e quindi la funzione di pinza, ed il grado di deficit supinatorio, considerando come grado 0° quello dell'arto a gomito flesso e mano parallela al corpo con pollice verso l'alto.

Infine abbiamo considerato, per la quantificazione del tono muscolare, la scala modificata di Ashworth (26), che prevede la classificazione in 6 classi (da 0 a 5) in base al grado di incremento del tono muscolare, e alla sua conseguente limitazione nei movimenti.

In base a queste valutazioni i nostri pazienti potevano essere così classificati:

Gli 11 pazienti che appartenevano alla classe I di Zancolli presentavano un valore 1, massimo 2 della scala modificata di Ashworth, ed era loro possibile l'opposizione del pollice sul III, e solo in 4 pazienti sul IV dito.

I 4 pazienti che appartenevano alla classe IIa di Zancolli presentavano un aumento del tono muscolare pari al valore 2, 3 della scala di Ashworth ed era possibile l'opposizione sul II e III dito.

I 2 pazienti della classe IIb di Zancolli presentava un incremento del tono pari al valore 3 ed era loro possibile l'opposizione sul II dito, mentre i 3 pazienti della III classe avevano un valore di Ashworth pari a 4 e l'opposizione-adduzione del pollice sul II dito era possibile con una grande concentrazione e con difficoltà (Tabella 2).

I muscoli da noi trattati sono stati in 20 pazienti il pronatore rotondo ed il flessore ulnare del carpo, in 6

anche il flessore radiale del carpo, in 6 il brachiale, in 4 anche il flessore superficiale delle dita ed in 2 l'opponente del pollice.

Il muscolo brachiale è stato raggiunto con paziente supino, con braccio esteso e pronato. Due dita prossimamente alla piega del gomito appena di lato al tendine del bicipite brachiale.

Il pronatore rotondo si è reperato distalmente al punto di mezzo di una linea che unisce il tendine distale del bicipite ed il condilo mediale, a braccio completamente supinato.

Il muscolo flessore radiale del carpo con avambraccio supinato, tra sei ed otto centimetri distalmente al punto di mezzo di una linea che unisce il condilo mediale dell'omero al tendine del bicipite brachiale.

Il muscolo flessore ulnare del carpo si è reperato al livello ulnare dell'avambraccio alla giunzione tra il terzo prossimale e i due terzi distali con il braccio completamente supinato.

Il flessore superficiale delle dita ad avambraccio spinato, si è reperato il punto di inserzione afferrando con la mano il polso del paziente e puntando l'indice verso il tendine distale del bicipite brachiale. L'infiltrazione è stata eseguita in due siti per favorire la diffusione della tossina nel caso in cui non si fosse reperato il muscolo corretto (lateralmente si reperita il muscolo flessore radiale del carpo, medialmente il flessore profondo delle dita).

Anche le valutazioni postinfiltrazione si sono basate sulle medesime indagini e classificazioni, con follow - up eseguito a 2 e 4 settimane e poi a distanza mensile.

Tabella 2

	PZ	Età	Sesso	Pat.	Zancolli	MAS	Opp I dito	Supinazione	Muscoli Infiltrati
1	DE. C.	7	F	EMI ds	I	1	III dito	30°	PR+FUC
2	G. P.	6	F	EMI sn	I	2	III dito	10°	PR+FUC
3	R. G.	3	M	Doppia ds	I	2	II dito	20°	PR+ FUC+FRC
4	R. M.	3	M	Doppia ds	I	3	IV dito	30°	PR+FUC
5	C. C.	7	F	EMI ds	I	2	IV dito	30°	PR+FUC+BR
6	G. S.	7	F	EMI ds	I	2	IV dito	40°	PR+FUC
7	C. V.	8	M	Doppia sn	I	2	II dito	20°	PR+FUC
8	L. R.	5	F	Doppia sn	I	1	IV dito	30°	PR+FUC
9	F. C.	6	F	EMI sn	I	2	III dito	20°	PR+FUC
10	T. R.	16	M	EMI ds	I	2	III dito	30°	PR+FUC
11	P. C.	11	F	EMI sn	I	3	II dito	10°	PR+FUC+FRC
12	M. M.	12	F	EMI sn	II a	3	III dito	10°	PR+FUC+BR+FSD
13	R. F.	13	M	Doppia ds	II b	3	III dito	0°	PR+FUC+FRC
14	P. P.	9	M	EMI ds	II a	3	II dito	20°	PR+FUC+FSD+OP
15	M. B.	6	F	Doppia ds	II a	2	III dito	20°	PR+FUC+FSD
16	N. M.	8	F	Doppia sn	II a	3	II dito	10°	PR+FUC+FSD+OP
17	R. R.	16	F	Doppia sn	II b	3	II dito	10°	PR+FUC+FRC+BR
18	M. A.	11	F	Doppia ds	III	4	II dito	-10°	PR+FUC+BR
19	P. M.	10	F	EMI sn	III	4	/	-20°	PR+FUC+FRC+BR
20	S. E.	6	F	EMI ds	III	3	II dito	0°	PR+FUC+FRC+BR

Dopo l'infiltrazione è stato prescritto ai pazienti un trattamento fisiochinesiterapico intensivo di riabilitazione neuromuscolare, di stretching e di rieducazione motoria (27).

In base ai risultati ottenuti ed al tempo di mantenimento degli stessi, valutati durante le visite successive, abbiamo diviso i nostri pazienti in base al grado di risposta al trattamento in:

Golden responders: in cui i miglioramenti funzionali (prono-supinazione, prensione, opposizione, diminuzione del tono muscolare) sono stati presenti per più di 7 mesi,

Clinical responders: in cui l'effetto dell'infiltrazione (miglioramenti funzionali prono-supinazione, prensione, opposizione, diminuzione del tono muscolare) si è manifestato tra i 5-6 mesi.

Minimal responders: in cui si è registrato una riduzione del tono muscolare ma non miglioramenti funzionali eclatanti.

Non responders in cui non è stato registrato alcun miglioramento nel tono muscolare e nella funzionalità dopo il trattamento con BTX-A.

RISULTATI

Tutti i pazienti coinvolti hanno completato il nostro protocollo.

I dati di questo studio sono stati infatti raccolti in un arco di tempo di dieci mesi.

Dei 20 pazienti trattati:

quattro sono risultati golden responders, avendo presentato un netto miglioramento dell'angolo di riposo ($>30^\circ$), della pronazione sia attiva ($>20^\circ$) che passiva ($>40^\circ$); del grado di pronazione a riposo ($>30^\circ$), una maggiore facilità all'opposizione del pollice sul IV dito e lo slittamento di almeno 2 classi nella scala di Ashworth. Sono anche stati in grado di migliorare la presa degli oggetti e di scrivere in modo più fluido il loro nome. Tali risultati sono stati registrati per oltre 8 mesi con minima diminuzione dei vantaggi ottenuti, grazie anche alla grande collaborazione dimostrata dal paziente e dai genitori stessi;

- dodici sono risultati clinical responders, in cui i risultati ottenuti comprendevano un miglioramento dell'angolo di riposo tra i 10° e i 30° , della pronosupinazione sia attiva (10° - 20°) che passiva (20° - 40°), del grado di pronazione a riposo (20° - 30°) dell'opposizione del pollice e delle scale di valutazione. I risultati sono stati registrati per circa 6 mesi con la comparsa di una diminuzione dell'effetto del farmaco;

- tre sono risultati minimal responders registrando una diminuzione del tono muscolare soprattutto nei movimenti passivi, ma senza miglioramenti in quelli attivi;

- l'unico paziente non responders, infine, non ha dimostrato alcun miglioramento del tono muscolare ed ha lamentato una forte dolorabilità subito dopo l'infiltrazione e per i successivi 10 giorni: la sintomatologia è risultata così manifesta da impedire qualsiasi terapia riabilitativa per le prime due settimane successive al trattamento (Tabella 3).

Nei pazienti trattati non sono stati registrati effetti collaterali particolari: in 3 pazienti si è verificato una febbriola nei giorni immediatamente successivi all'infiltrazione, di natura non meglio specificata.

In 2 si è verificata una lieve dolorabilità nella sede di infiltrazione peraltro passata dopo qualche ora.

Nei pazienti trattati il picco di massimo effetto si è manifestato in media attorno al 45 giorno, ed è risultato particolarmente evidente nei bambini più piccoli, appartenenti al gruppo I della valutazione di Zancolli, che avevano eseguito regolarmente il trattamento fisioterapico.

In base alla classe di appartenenza di valutazione post infiltrazione i pazienti sono stati sottoposti ad una seconda infiltrazione: i Golden Responders dopo 6/7 mesi, i Clinical Responders dopo 5 mesi, i Minimal Responders dopo 3 mesi, intervallo minimo tra le infiltrazioni per evitare la formazione di anticorpi (28) (Grafico 1).

DISCUSSIONE

I nostri risultati dimostrano l'efficacia del trattamento con tossina botulinica nei pazienti affetti da p.c.i. nel ridurre il grado della spasticità.

L'infiltrazione ha dato a nostro parere buoni risultati nei pazienti appartenenti alla I e IIa classe di Zancolli e con un'età compresa tra i 3 e i 7 anni (golden e clinical responders). Tale valutazione può essere correlata al fatto che l'ipertono non è ancora legato ad una contrattura stabilizzata ma dinamica. La BTX A risulta quindi essere un trattamento complementare alla chirurgia riabilitativa andando ad agire su deformità non ancora strutturate e facilitando la funzionalità dell'arto superiore.

I risultati migliori si sono ottenuti nei pazienti che hanno eseguito un'intensa fisiochinesiterapia poiché questa da una parte nei giorni immediatamente successivi il trattamento facilita una maggiore diffusione del farmaco, e dall'altra facilita la rieducazione del paziente nel tentativo di acquisire nuovi schemi mentali e motori, grazie anche alle afferenze sensoriali propriocettive stereognosiche provenienti dalle zone corporee prima poco utilizzate (stretching, rieducazione neuromuscolare).

Non si può comunque parlare di una correlazione lineare tra età e grado di contrattura stabilizzata, poi-

Tabella 3

	PZ	Età	Sesso	Pat.	Zancolli	MAS	Opp I dito	Supinazione	Classe di risposta
1	DF. C.	7	F	EMI ds	I	(1) 0	(III) IV dito	(30°) 80°	GOLDEN
2	G. P.	6	F	EMI sn	I	(2) 1	III dito	(10°) 70°	CLINICAL
3	R. G.	3	M	Doppia ds	I	(2) 1	(II) III dito	(20°) 70°	CLINICAL
4	R. M.	3	M	Doppia ds	I	(3) 1	IV dito	(30°) 60°	CLINICAL
5	C. C.	7	F	EMI ds	I	(2) 0	IV dito	(30°) 85°	GOLDEN
6	G. S.	7	F	EMI ds	I	(2) 0	(III) IV dito	(40°) 90°	GOLDEN
7	C. V.	8	M	Doppia sn	I	(2) 1	(II) III dito	(20°) 50°	CLINICAL
8	L. R.	5	F	Doppia sn	I	(1) 0	IV dito	(30°) 90°	GOLDEN
9	F. C.	6	F	EMI sn	I	(2) 1	III dito	(20°) 50°	CLINICAL
10	T. R.	16	M	EMI ds	I	(2) 1	III dito	(30°) 65°	CLINICAL
11	P. C.	11	F	EMI sn	I	(3) 2	(II) III dito	(20°) 40°	CLINICAL
12	M. M.	12	F	EMI sn	II a	(3) 2	III dito	(20°) 50°	CLINICAL
13	R. F.	13	M	Doppia ds	II b	(3) 1	III dito	(10°) 45°	CLINICAL
14	P. P.	9	M	EMI ds	II a	(2) 0	(II) III dito	(20°) 50°	CLINICAL
15	M. B.	6	F	Doppia ds	II a	(3) 2	III dito	(20°) 40°	CLINICAL
16	N. M.	8	F	Doppia sn	II a	(3) 1	(II) III dito	(0°) 30°	CLINICAL
17	R. R.	16	F	Doppia sn	II b	(3) 3	II dito	10°	NON RESPONDER
18	M. A.	11	F	Doppia ds	(III) II b	(4) 2	II dito	(-10°) +10°	MINIMAL
19	P. M.	10	F	EMI sn	III	(4) 2	(/) II dito	(-20°) +5	MINIMAL
20	S. E.	6	F	EMI ds	III	(3) 1	II dito	(0°) 10°	MINIMAL

ché quest'ultima dipende dal grado di spasticità, dalla compliance del paziente e dei genitori, dalla costanza della fisioterapia e da altri interventi terapeutici.

I pazienti minimal responders appartenevano tutti alla classe III di Zancolli. In questi pazienti è stato evidente la diminuzione del tono muscolare, descritta dai pazienti stessi come una maggiore facilità ad usare, sempre limitatamente, l'arto trattato e una maggiore facilità nelle posizioni di riposo, risultando più semplici l'estensione del polso e quindi l'appoggio dell'arto. In tali pazienti sicuramente la chirurgia "ortopedica" classica può trovare la sua indicazione principe.

Il paziente non responder apparteneva alla classe IIb di Zancolli; questa mancanza di reazione al tratta-

mento non era attribuibile ad alcun errore di somministrazione. Il paziente presentava una patologia spastica con forte componente distonica non evidenziata al momento delle visite pre trattamento (forse per una contrattura da paura?). Il paziente non ha comunque lamentato calo di forza nella prensione, seppur limitata fin dall'inizio. Abbiamo anche ipotizzato un reazione anomala anticorpale con formazione alla prima somministrazione di anticorpi contro la tossina botulinica.

CONCLUSIONI

L'uso della tossina botulinica nel trattamento delle deformità nell'arto superiore sta dando a nostro avvi-

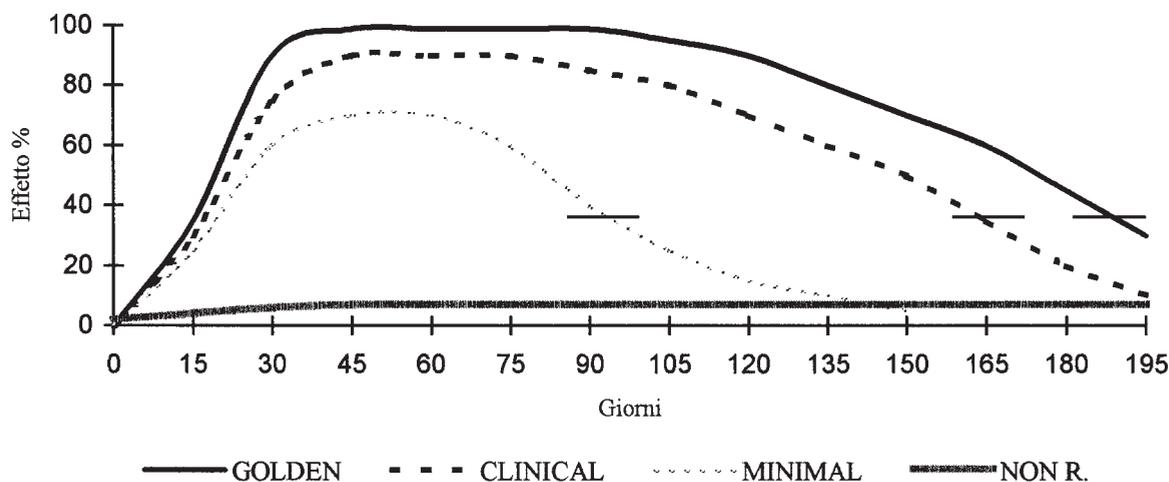


Grafico 1

so risultati incoraggianti per la possibilità di realizzare un trattamento riabilitativo in un arto dove normalmente gli interventi possibili sono definitivi e limitatamente funzionali.

Mentre la tossina botulinica risulta antagonista e sinergica alla chirurgia riabilitativa, può essere considerata sinergica e di ausilio alla chirurgia ortopedica tradizionale.

Possiamo in un certo modo affermare che il trattamento con la tossina sta all'arto superiore come la chirurgia riabilitativa sta all'arto inferiore, avendo inoltre il pregio della reversibilità.

Questa caratteristica può essere considerata sia come uno svantaggio per quei pazienti con evidenti risultati positivi, ma anche come un vantaggio nel caso di reazioni eccessive, perdita di forza, e nei risultati negativi.

In quest'ottica, secondo noi, la tossina botulinica risulta un ottimo trattamento, e forse di elezione, in modo particolare verso pazienti piccoli in grado di "migliorare" il loro schema motorio agendo durante le fasi della corticalizzazione.

La Tossina Botulinica tipo A può essere considerata una valida alternativa alla chirurgia riabilitativa della quale peraltro segue i principi generali d'indicazione e cioè essere poco invasiva, precoce, plurisegmentaria, interessare i muscoli responsabili e quindi essere inserita nell'iter riabilitativo.

Risulta indubbiamente un valido ausilio nel planning preoperatorio e nella rieducazione postoperatoria, affiancandosi bene alla chirurgia quale metodica di supporto alla terapia riabilitativa e alla rieducazione neuromotoria.

RIASSUNTO

La tossina Botulinica di tipo A inibendo il rilascio presinaptico di acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare è risultata molto utile nel trattamento della spasticità nelle paralisi cerebrali infantili. Gli Autori ritengono possa essere un trattamento alternativo alla chirurgia per le deformità dell'arto superiore. Gli Autori hanno preso in considerazione 20 pazienti affetti da paralisi cerebrale infantile di età compresa tra i 3 e i 16 anni, trattati con infiltrazione di BTX-A all'arto superiore dall'ottobre 1999 al luglio 2000, dividendoli secondo la classificazione di Zancolli e valutando il tono muscolare secondo la M.A.S., l'opposizione del pollice ed il grado di deficit supinatorio. In base al tipo ed alla qualità di risposta ottenuti e dal tempo di mantenimento della stessa, i pazienti sono stati divisi in Golden (4), Clinical (12), Minimal (3) e Non Responders (1). La BTX-A è risultata efficace nel ridurre il tono muscolare, la spasticità ed a migliorare la funzionalità dell'arto trattato. Può essere considerata valida alternativa alla chirurgia riabilitativa della quale segue i principi generali essendo poco invasiva, pre-

coce, plurisegmentaria e risultando quindi inserita nell'iter riabilitativo di rieducazione motoria.

BIBLIOGRAFIA

1. CORRY I, COSGROVE A, WALSH E, MCCLEAND C, GRAHAM H: "Botulinum Toxin A in the hemiplegic upper limb: a double blind trial" *Dev Med Child Neurol* 39: 185-193, 1997.
2. AUTTI - RAMO I, LARSEN A, PELTONEN J, TAIMO A, VON WENDT L: "Botulinum toxin injection as an adjunct when planning hand surgery in children with spastic hemiplegia" *Neuropediatrics*; 31 (1): 4-8, 2000 Feb.
3. FRIEDMAN A, DIAMOND M, JOHNSTON MV, DAFFNER C: "Effects of botulinum toxin A on upper limb spasticity in children with cerebral palsy" *Am J Phys Med Rehabil*; 79 (1): 53-9, 2000 jan-feb.
4. KOMAN LA, MOONEY JF, SMITH B, GOODMAN A, MULVANEY T: "Management of cerebral palsy with botulinum - A Toxin: preliminary investigation" *J Pediatric Orthopaedics* 13: 489-495, 1993.
5. KOMAN LA, MOONEY JF, SMITH B, GOODMAN A, MULVANEY T: "Management of cerebral palsy with botulinum - A Toxin: report of a preliminary, randomised, double blind trial" *J Pediatric Orthopaedics* 14: 299-303, 1994.
6. KOMAN LA, FERRARI E, MUBARAK S, ROSENFELD S, ROOT L, RANG M: "Botulinum Toxin type - A in the treatment of lower limb spasticity associated with cerebral palsy" *Dev Med Child Neurol*, 37: 19-20, 1995.
7. KOMAN LA, SMITH B: "The effects of botulinum Toxin type - A injections on the natural history of equinus foot deformity in pediatric cerebral palsy patients" *European J Neurology*, 6 (suppl 4): S19-S22, 1999.
8. GRAHAM HK, AOKI KR: "Recommendations for the use of the botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy" *Gait Posture*; 11 (1): 67-79, 2000 Feb.
9. BOYD R, GRAHAM HK: "Botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy: indication and outcome" *European J Neurology*, 4(suppl 2): S15-S22, 1997.
10. JANKOVIC J, HALLETT M: "Therapy with Botulinum Toxin" N.Y.: Marcel Dekker Inc, 1994.
11. JANKOVIC J, BRIN M: "Therapeutic use of botulinum toxin" *New Engl J Med*; 324: 1186-94, 1991.
12. MOLENAERS G, DESLOOVERE K, EYSEN M, DECAT, JONKERS I, DE COCK P: "Botulinum toxin type A treatment of cerebral palsy: an integrated approach" *European J Neurology*, 6 (suppl 4): S51-S57, 1999.
13. ROMANINI L, PERUGIA L: "Ruolo della chirurgia ortopedica nelle paralisi cerebrali infantili" *Attualità in Chirurgia* Vol.12, 26, 55-83, 1997.
14. ROMANINI L, SABBADINI G: "Le indicazioni della chirurgia ortopedica nelle paralisi cerebrali infantili" In "Neuropsichiatria infantile" Benedetti Ed. Il pensiero scientifico. Roma, 1984.
15. ROMANINI L, VILLANI C: "Le paralisi cerebrali infantili" *Manuale di ortopedia e traumatologia pediatrica*. Aulo Gaggi Ed. 1996.
16. VILLANI C, BILLI A, MELONI C, MORICO GF: "Limiti e

- vantaggi della chirurgia ortopedica nelle deformità dell'arto superiore delle paralisi cerebrali infantili" *Annali SOTIC* Vol.5, 391 – 401. Aulo Gaggi Ed. 1987.
17. ROMANINI L, VILLANI C: "Schema di approccio al trattamento della patologia dell'arto inferiore nelle paralisi cerebrali infantili" *Riv It Ortop Traumat Pediatr* Vol 7, fasc 1; 59-67, I sem 1991.
 18. VIDAL M: "L'infirme moteur cerebral spastique" Masson Ed. Paris 1982.
 19. MITCHELL EB: "Botulinum Toxin: chemistry, pharmacology, toxicity and immunology" *Muscle and Nerve* S6: 146-168, 1997.
 20. SIMPSON LL: "Current concepts on the mechanism of action of clostridial neurotoxins" In "Botulinum and Tetanus Neurotoxins" Dasgupta BR Ed. NY Plenum Press, 5-15, 1993.
 21. AUGAUT PETIT D, MOLGÒ J, COMELLA J, FAILLE L, TABTI N: "Terminal sprouting in mouse neuromuscular junctions poisoned with botulinum type A toxin: morphological and electrophysiological features" *Neuroscience* 37; 799-808, 1990.
 22. DE PAIVA A, MENNIER FA, MOLGÒ 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" *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 3200-3205, 1999.
 23. JANKOVIC J: "Response and immunoresistance to Botulinum toxin injection" *Neurology* 45: 1743-1746, 1995.
 24. ZANCOLLI E.A: "Structural and dynamic bases of hand surgery" Lippincott Ed., Philadelphia 1979.
 25. ZANCOLLI E.A., GOLDNER L.J., SWANSON A.B: "Surgery of spastic hand in cerebral palsy; report of the committee on spastic hand evaluation" *J Hand Surg*, 8:766-72, 1983.
 26. PIERSON SH: "Outcome measures in spasticity management" *Muscle and Nerve (Suppl 6)*: S36-S60, 1997.
 27. FERRARI A., LODESANI M., MUZZINI S: "L'esercizio terapeutico nelle paralisi cerebrali infantili." Ed., del Cervo, 96-113, 1997.
 28. RUSSMAN BS, TILTON A, GORMLEY ME: "Cerebral palsy: a rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin in treatment" *Muscle and Nerve (Suppl 6)*: S181 – S193, 1997.

*Prof. Villani Ciro
P.le Aldo Moro 5
00161 Roma*