

Terapija spasticiteta Botulin toksinom tipa A kod djece s cerebralnom paralizom

Smokrović, Sara

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:262883>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-06**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ
FIZIOTERAPIJA

Sara Smokrović

TERAPIJA SPASTICITETA BOTULIN TOKSINOM TIP A KOD DJECE S
CEREBRALNOM PARALIZOM

Završni rad

Rijeka, 2023.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF HEALTH STUDIES
UNDERGRADUATE STUDY
OF PHYSIOTHERAPY

Sara Smokrović

THERAPY OF SPASTICITY WITH BOTULIN TOXIN TYPE A IN CHILDREN WITH
CEREBRAL PALSY

Final work

Rijeka, 2023.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, dr.med., katedra za neurorehabilitaciju

Komentor: vanjski stručni suradnik Renata Karnjuš, mag.physioth.

Pregledni rad obranjen je dana 19.9. 2023. na Fakultetu zdravstvenih studija u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Viviana Avancini-Dobrović, dr. med.
2. prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, dr. med.
3. viši naslovni predavač Ivana Baniček-Šoša, mag. physioth.

SADRŽAJ

1. UVOD	5
2. CEREBRALNA PARALIZA	6
2.1. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA	7
2.2. ČIMBENICI RIZIKA	9
2.2.1. Prenatalni čimbenici rizika.....	9
2.2.2. Perinatalni čimbenici rizika.....	10
2.2.3. Postneonatalni čimbenici rizika.....	10
2.2.4. Čimbenici rizika kod majke.....	10
2.3. PATOFIZIOLOGIJA	11
2.4. KLINIČKA SLIKA	14
2.5. KLASIFIKACIJA CP	15
2.5.1. Klasifikacija prema deformitetu.....	15
2.5.2. Klasifikacija prema topografiji.....	16
2.5.3. Klasifikacija prema grubom motoričkom funkcioniranju.....	16
2.6. DIJAGNOZA	20
2.7. TESTOVI ZA MJERENJE SPASTIČNOSTI	21
2.8. LIJEČENJE	22
2.8.1. Fizioterapijski postupci.....	23
2.8.2. Nefarmakološko liječenje.....	23
2.8.3. Farmakološko liječenje	24
2.8.3.1. Oralni lijekovi	24
2.8.3.2. Kemodenervacija	24
3. METODE	28
4. UČINAK BOTULIN TOKSINA TIPA A	29
4.1. UČINAK BOTULINUM TOKSINA TIPA A NA DULJINU MIŠIĆA	29
4.2. UČINAK BOTULIN TOKSINA TIPA A NA ZGLOBNI RASPON POKRETA (ROM)	30
4.3. UČINAK BOTULIN TOKSINA TIPA A NA GORNJE EKSTREMITETE	30
5. ŠTETNI UČINCI BOTULIN TOKSINA TIPA A	31
6. BT-A U KOMBINACIJI S FIZIKALNOM TERAPIJOM	31
7. ZAKLJUČAK	32
8. LITERATURA	33

POPIS KRATICA

AACPDM- American Academy for Cerebral Palsy and Development Medicine

BMFM- Bimanual Fine Motor Function

BNT-A- Botulinum toksin tipa A

CNS- eng. Central Nerve System; središnji živčani sustav

CP- cerebralna paraliza

CT- kompjutorizirana tomografija

GMFCS- Gross Motor Function Classification System

ITB- intratekalni baklofen

MR- magnetska rezonancija

PVHI- periventrikularni hemoragijski infarkt

PVL- periventrikularna leukomalacija

ROM- Range of Motion

SCPE- Surveillance of Cerebral Palsy- Gross Motor Function Measure

SAŽETAK

Cerebralna paraliza je termin koji obuhvaća niz sindroma, a posljedica je lezije središnjeg živčanog sustava. Cerebralnu paralizu karakterizira spazam, mišićna slabost, rigidnost, ograničena sposobnost kretanja i izvođenja jednostavnih aktivnosti koje zahtijevaju grubu i finu motoriku. Prvi podaci o cerebralnoj paralizi zabilježeni su još u 19. stoljeću, ali konkretan uzrok nastanka i dalje nije poznat. Ukupna prevalencija iznosi 2 na 1000 živorođene djece. Jedna od najprisutnijih smetnji u djece oboljele od cerebralne paralize je patološki tonus koji ometa normalni, prirodni obrazac pokreta. Posljednjih 25 godina jedan od najprihvaćenijih postupaka u liječenju spazma (povišenog tonusa) je primjena botulin toksina tipa A. Iako još nedovoljno izražen botulin toksin pokazao je pozitivne rezultate i izrazito mali broj nuspojava. Cilj ovog rada je prikazati i objasniti primjenu toksina kod djece s cerebralnom paralizom i istražiti njegov utjecaj na spazam. Na osnovu pregleda dostupne literature može se zaključiti da primjena BT-A ima pozitivan utjecaj na spazam.

Ključne riječi: Botulinum toksin tip A , cerebralna paraliza (CP), središnji živčani sustav

SUMMARY

Cerebral palsy is a term that includes a number of syndromes, and is the result of a lesion of the central nervous system. Cerebral palsy is characterized by spasm, muscle weakness, rigidity, limited ability to move and perform simple activities that require gross and fine motor skills. The first data on cerebral palsy were recorded in the 19th century, but the specific cause of its occurrence is still unknown. The total prevalence is 2 per 1000 live births. One of the most common disorders in children with cerebral palsy is the pathological tone that interferes with the normal, natural pattern of movement. For the last 25 years, one of the most accepted procedures in the treatment of spasm (increased tone) is the use of botulinum toxin type A. Although still insufficiently expressed, botulinum toxin has shown positive results and an extremely low number of side effects. The aim of this paper is to show and explain the use of toxins in children with cerebral palsy and to investigate its influence on spasm. Based on the review of the available literature, it can be concluded that the use of BT-A has a positive effect on spasm.

Key words: Botulinum toxin type A , Central Nervous System , Cerebral Palsy .

1. UVOD

Cerebralna paraliza (CP) čest je uzrok invaliditeta kod djece zbog višestrukih, neprogresivnih, ali klinički promijenjivih poremećaja posture i motorike. Kao klinički entitet najčešće je posljedica oštećenja ili ozljeda središnjeg živčanog sustava. Kod CP pojavljuje se varijabilnost kliničkih nalaza ovisno o opsežnosti oštećenja i područja koje je zahvaćeno (1). Prevalencija CP iznosi 2 na 1000 živorođene djece (2). Kao najčešći čimbenici rizika za nastanak pokazali su se prijevremeni porod i asfiksija, dok drugi čimbenici uključuju traume, krvarenja, infekcije. Mogućnosti liječenja uključuju fizioterapiju, radnu i govornu terapiju, ortotiku, modalitete uz pomoć uređaja, farmakološku intervenciju, te ortopedске i neurokirurške zahvate. Od 1980. godine sve je češća modulacija spastičnosti pomoću oralno primijenjenih lijekova, intramuskularnih kemo-denervacijskih sredstava (alkohol, fenol, Clostridium botulinum toksin tipa A), intratekalno primijenjenih lijekova (baklofen) i operativnih zahvata (neurektomija, rizotomija). Zahvaljujući razvoju medicine, u posljednjih 25 godina primjena botulin toksin tipa A postala je najraširenija metoda liječenja djece s CP. Osim samostalne primjene najčešći modaliteti liječenja botulin toksinom su u kombinaciji s nefarmakološkim metodama u kojima prednjači fizikalna terapija, ali dostupne su i alternativne metode liječenja kao što su akupunktura, terapija glazbom, hidroterapija i hipoterapija (3–6). Višestruke poteškoće koje su prisutne kod djece s CP zahtijevaju holistički pristup.

2. CEREBRALNA PARALIZA

Cerebralna paraliza (CP) je neurorazvojni poremećaj karakteriziran abnormalnostima u mišićnom tonusu, selektivnim pokretima i motoričkim sposobnostima, a pripisuje se oštećenjima koja se javljaju tijekom razvoja mozga (2). Kliničke manifestacije razvijaju se tijekom vremena, međutim kod novorođenčeta mogu biti prisutni znakovi i simptomi u ranijoj dobi kao što su hipo/hipertonus, tremor, klonus, opistotonus, patološki refleksi i patološki obrasci pokreta. Karakteristični simptomi koji se s vremenom razvijaju su spastičnost, diskinezija, slabost mišića, ataksija i ukočenost. CP je najčešći uzrok teškog tjelesnog invaliditeta u djetinjstvu. Uz navedeno, najčešće popratne smetnje i komorbiditeti su: epilepsija, poremećaji kognicije, vida i sluha, smetnje u rastu i radu gastrointestinalnog trakta. Kao takva se ne može opisati kao zasebna bolest, već kao heterogeni klinički sindrom (8). Sve navedeno potvrđuje definicija CP usvojena na Međunarodnom kongresu 2005. godine koja glasi: "Cerebralna paraliza opisuje skupinu trajnih motoričkih, posturalnih i razvojnih poremećaja koji rezultiraju ograničenom pokretljivošću, a pripisuju se neprogresivnim smetnjama koje zahvaćaju mozak u razvoju, fetusa ili novorođenčeta. CP je često popraćena smetnjama u percepciji, spoznaji, komunikaciji i ponašanju, kao i epilepsijom i sekundarnim mišićno-koštanim poremećajima (2)." Iako se smatra da CP nije progresivna s vremenom se klinička slika može pogoršati zbog učestalog spazma, kontraktura i sl. Jedan od bitnijih aspekata CP je razvoj spastične hipertoničnosti (7).

CP se može klasificirati na više načina. Najjednostavnija je klasifikacija prema postotku zahvaćenosti udova. Najčešći oblik CP je diplegija, dok su hemiplegija i kvadriplegija rjeđe (7). Osim klasifikacije po postotku zahvaćenosti CP se također može klasificirati prema neurološkom deficitu, stupnju težine, topografiji i na temelju ljestvice GMFCS (eng. Gross Motor Function Classification System). Neuromuskularni deficiti kod oboljelih uključuju; gubitak selektivne kontrole motorike, abnormalni mišićni tonus koji dovodi do disbalansa između agonista i antagonista, poremećaj koordinacije, senzorički deficit i slabost. Kao posljedica navedenog smanjena je sposobnost posturalne kontrole te je uspostava posturalne kontrole kod djece s CP često vrlo zahtjevan cilj (8).

Liječenje CP uključuje dijagnozu, planiranje i provođenje fizikalne i radne terapije, te liječenje komorbiditeta što zahtijeva multidisciplinarni pristup. Glavni cilj kod liječenja je povećanje funkcije zgloba/ekstremiteta i ublažavanje nelagode i boli uzrokovanih spazmom. Iako je pristup liječenju obično multidisciplinarni, fizioterapija ostaje jedna od glavnih komponenti (9). Međutim, ponekad je potrebno operativno liječenje za korekcije mišićno-koštanih nepravilnosti (10).

2.1. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA

Europski registar CP u okviru projekta SCPE (engl. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe) djeluje u 31 centru u 18 zemalja, a hrvatski registar SCPE-a obuhvaća 18 županija i 90% djece. Po tipovima najviše je djece 63% s bilateralnim spastičkim tipom CP-a, 28 % s unilateralnim spastičkim tipom, 8 % s diskinetskim tipom te 1 % s ataktičkim tipom CP. Prevalencija CP je u Hrvatskom registru u okvirima prevalencije SCPE registra i iznosi 2,19/1000 (57).

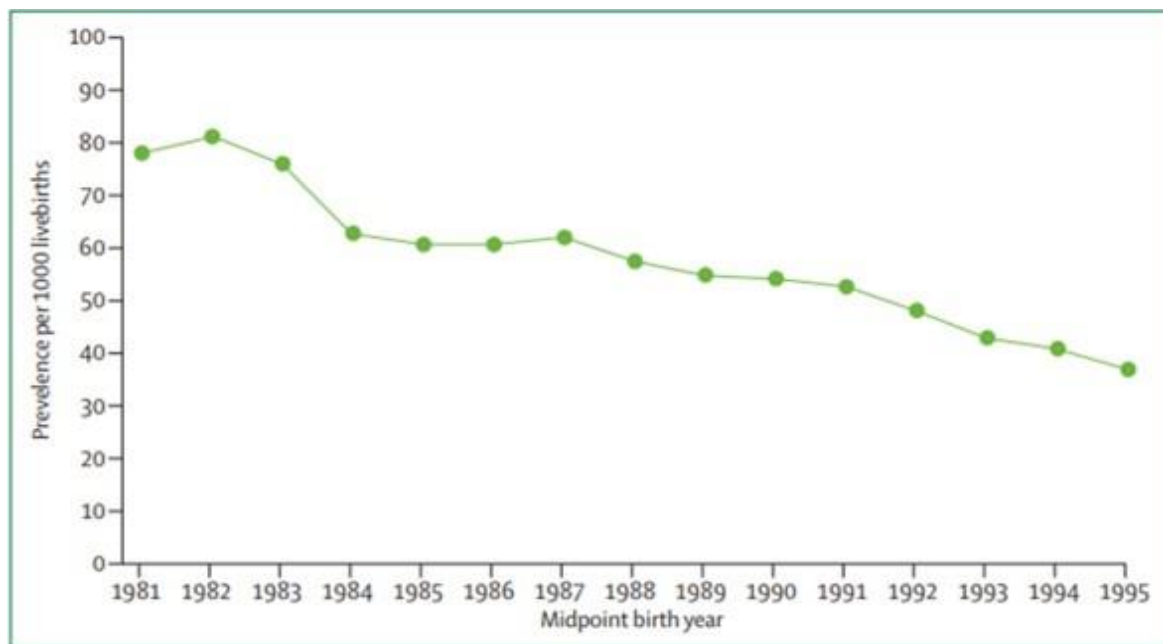
CP je neprogresivni neurološki poremećaj uzrokovan oštećenjem koje se javlja prije samog dovršetka razvoja mozga. S obzirom na to da se mozak nastavlja razvijati u periodu do druge godine života, CP se može razviti kao posljedica oštećenja koje se javlja prenatalno, perinatalno ili u ranom postneonatalnom periodu (11).

Suprotno uvriježenom mišljenju, hipoksija u vrijeme rođenja nedonoščadi doprinosi samo oko 10% slučajeva. Da bismo to potvrdili kao uzrok, također mora postojati dokaz encefalopatije (hipoksično-ishemijska encefalopatija) (12).

Periferne manifestacije ovise o veličini, opsegu i mjestu ozljede koja uzrokuje nepovratna oštećenja u mozgu, moždanom deblu, odnosno leđnoj moždini (13).

Gornja granica koja se koristi za definiranje CP je oko 5-te godina života. U približno 10% svih slučajeva CP klasificirano je kao postnatalno, što se uvelike može pripisati infekcijama središnjeg živčanog sustava, poput meningoencefalitisa i ozljeda glave (slučajne i namjerne) (14). Niska porođajna težina također može biti uzrok nastanka CP, no zabilježena je opadajuća prevalencija u dojenčadi niske porođajne težine u Europi (15). Navedeno potvrđuju i rezultati istraživanja koje je u periodu od 1980.g. do 1996.g. zabilježilo opadajuću prevalenciju CP u dojenčadi niske porođajne težine (18). (slika 1.) Međutim, poboljšana skrb u neonatalnim jedinicama intenzivne njege i veće preživljavanje dojenčadi vrlo niske porođajne težine povećavaju incidenciju CP (16). Razvijenost pojedine zemlje uvjetuje značajno smanjenje incidencije CP uzrokovane nedostatkom joda i hemolitskom bolešću koja dovodi do bilirubinske encefalopatije djeteta (21).

Slika 1. prevalencija CP u djece s porođajnom težinom 1000-1499g 1980.-1996 (14)



2.2. ČIMBENICI RIZIKA

Iako su identificirani brojni čimbenici rizika za CP, veliki broj djece kod kojih su prisutni čimbenici (kao npr. prijevremen porod) ne razviju CP. S druge strane 50% djece kojima je dijagnosticirana CP spadaju u skupinu rođenih u predviđenom terminu, te kod njih nisu bili prisutni čimbenici rizika u neonatalnom periodu (11,17). Sustavni pregled (14) proveden 2013. izvijestio je o deset čimbenika rizika koji su značajno povezani s CP : abnormalnosti posteljice, veliki i manji urođeni defekti, niska porođajna težina, aspiracija mekonija, hitni carski rez, asfiksija pri rođenju, neonatalni napadaji, respiratorni distress sindrom, hipoglikemija i neonatalne infekcije.

2.2.1. Prenatalni čimbenici rizika

Incidencija CP je veća kod monozigotnih nego kod heterozigotnih blizanaca , čijim se uzrokom smatra anastomoza krvnih žila posteljice (11). Djeca začeta putem in vitro oplodnje (IVF) imaju povećan rizik od CP zbog visoke mogućnosti blizanaca, niske porođajne težine i nedonošenosti. Umjetne reproduktivne terapije mogle bi imati ulogu u nastanku CP, iako je te odnose teško proučiti zbog strogih pravila o povjerljivosti u većini zemalja. Kad su bile moguće studije koje povezuju anonimizirane nacionalne skupove podataka, zabilježen je povećan rizik, ali se rezultati uglavnom pripisuju povećanom riziku od višepodne trudnoće i prijevremenog poroda (18,19). Sve više se razmatra moguću utjecaju genetskih čimbenika na CP. Nekoliko mendelskih poremećaja s jednim genom uzrokuje CP, izolirane bilateralne polimikrogirije i spastične tipove kod djece s roditeljima u bliskom krvnom srodstvu (11).

Višestruka trudnoća također je faktor rizika za CP. Relativni rizik od CP kod blizanaca je 5,6%, a kod trojki 12,6% (15). Kad su oba blizanca živorođenčad, postoji 1:56 vjerojatnosti da jedno dijete ima CP, a 1:430 vjerojatnosti da oboje imaju CP (20,21). Većina trudnoća je monohorionska (gdje blizanci dijele istu amnionsku vrećicu), što je poznati čimbenik rizika za CP (15) i kod vrlo nedonošene djece.

Intrauterino ograničenje rasta (eng. Intrauterine growth restriction) povezuje se s CP zbog utjecaja na razvoj mozga, uzrokuje zastoj u razvoju sive tvari i povećava morbiditet i mortalitet. Najčešće je izazvano lošom implantacijom posteljice za intrauterin zid dovodeći do njene insuficijencije, a samim time i do smanjenog rasta fetusa i abnormalnog razvoja mozga (11). Intrauterine infekcije koje utječu na mozak fetusa, oštećuju bijelu tvar i time povećavaju rizik od nastanka cerebralne paralize. Kod mnogih infekcija simptomi su blagi ili nespecifični zbog čega je dijagnoza otežana. Nadalje TORCH sindrom (Toxoplazmosa, Rubeolla, Cytomegalovirus, Herpes simplex) može se pojaviti intrauterino te se povezuje sa dugoročnim neurorazvojnim

oštećenjima, uključujući i CP. Maternalne infekcije mogu rezultirati CP. Nekoliko je studija izvijestilo da je Chorioamnionitis (intra-amniotic infection) faktor rizika za CP, osobito u nedonoščadi (14). Međutim, do danas poboljšana identifikacija i liječenje takvih infekcija nisu pokazali značajnu učinkovitost u smanjenju incidencije CP. Zabilježeno je značajno povećanje prevalencije ne-cerebralnih kongenitalnih anomalija koje postoje istovremeno s cerebralnom paralizom (22,23). Nedvojbeno, neki slučajevi cerebralne paralize koji su fetalnog podrijetla i povezani s ne-cerebralnim kongenitalnim anomalijama (15,24) imaju genetski ili teratogeni uzrok.

2.2.2. Perinatalni čimbenici rizika

Oko 35% slučajeva djece s CP čine nedonoščad. Ekstremna nedonošenost povećava rizik od CP zbog nerazvijenog mozga i pluća što može dovesti do neonatalne hipoksije.

Aspiracija amnionske tekućine pomiješane s mekonijem može dovesti do respiratornog distresa i pneumonije, posljedično dolazi do hipoksije, pulmonarne hipertenzije i kardiorespiratornog zatajenja. Kao perinatalni čimbenik rizika navodi se i hipoksično-ishemična encefalopatija kao i novorođenačke konvulzije (11).

2.2.3. Postneonatalni čimbenici rizika

Postneonatalna CP uključuje motoričke poremećaje nastale od 28. dana do 25. mjeseca života. Najčešći uzroci nastanka su infekcije SŽS-a, vaskularni poremećaji, hipoksično ishemično oštećenje mozga, infekcije SŽS, ozljede glave. Rana dijagnoza omogućuje bolji neurološki ishod (15,57).

2.2.4. Čimbenici rizika kod majke

Čimbenici rizika kod majke uključuju: životnu dob manju od 20 ili veću od 34 godine, multiparitet, nuliparitet, korioamnionitis, infekciju, vaginalno krvarenje prije porođaja, drugu fazu poroda koja traje duže od 4 sata, neliječenu hiperbilirubinemiju, fetalne anoksične događaje i infekciju fetusa (posebice meningitis ili ventrikulitis) (11,16).

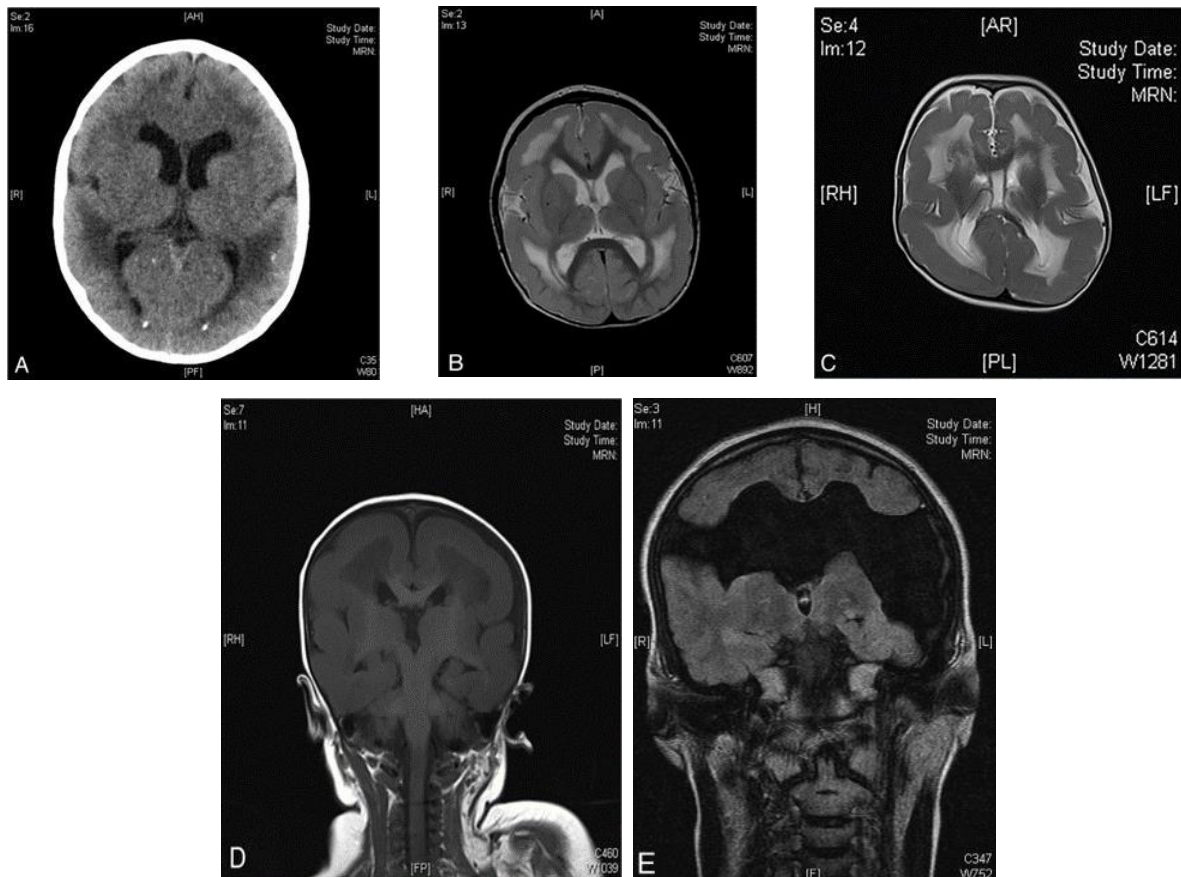
2.3. PATOFIZIOLOGIJA

Patologija SŽS-a povezana s CP uključuje: krvarenje u SŽS -u; mehaničko oštećenje leđne moždine ili moždanog debla; duboku hipoksiju SŽS -a; hipoksiju moždane kore; i prolaznu ili ireverzibilnu ishemiju koja rezultira staničnom nekrozom nastalom uslijed stvaranja slobodnih radikala ili metaboličkom staničnom smrću povezanom s hipoksijom (13,25).

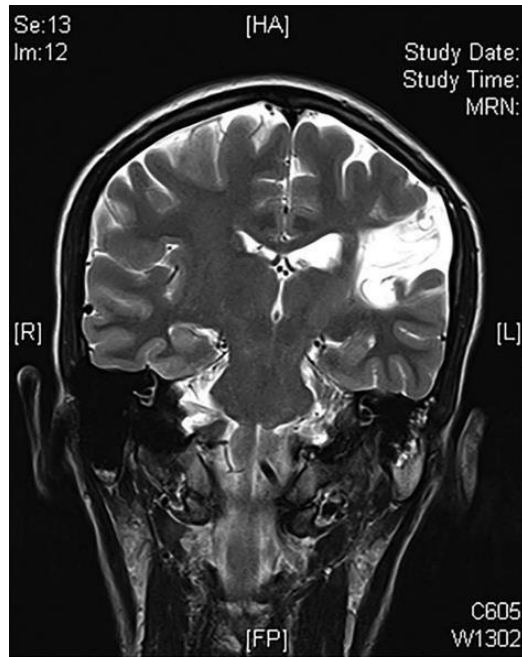
Rani gestacijski poremećaji, često prije 20. tjedna, mogu uzrokovati nerazvijenost mozga jer ometaju migraciju stanica na njihova konačna odredišta. Nerazvijenost mozga često rezultira ozbiljnijim fenotipima CP koji zahvaćaju cijelo tijelo s kombinacijom spastičnosti i distonije te značajnim popratnim bolestima poput epilepsije, disfagije, kognitivnih i komunikacijskih oštećenja. (slika 2.) Ozljede u ranom drugom tromjesečju trudnoće (24–32 tjedna trudnoće) obično rezultiraju ozljedom periventrikularne bijele tvari. U tom stadiju trudnoće, periventrikularno područje ima najranjiviju opskrbu krvlju i stoga je ugroženo nakon hipoksije, infekcije ili hipotenzije. U nedonoščadi je ovo područje također podložno ozljedama nakon intraventrikularnog krvarenja i hemoragičnog parenhimskog infarkta okolnog kortikalnog tkiva (26). Općenito, ozljede tijekom prvog tromjesečja povezane su s abnormalnostima razvoja mozga kao što je shizencefalija; u drugom tromjesečju, s periventrikularnim oštećenjem bijele tvari; i u trećem tromjesečju s kortikalnim i dubokim oštećenjima sive tvari (14). Zbog periventrikularne anatomije, ozljeda ovog područja obično rezultira spastičnom diplegijom.

Što je veća ozljeda bijele tvari, to je opsežnije zahvaćanje udova, a vrlo opsežne lezije utječu na oromotornu funkciju (slika 2 A-E) (2,22,26).

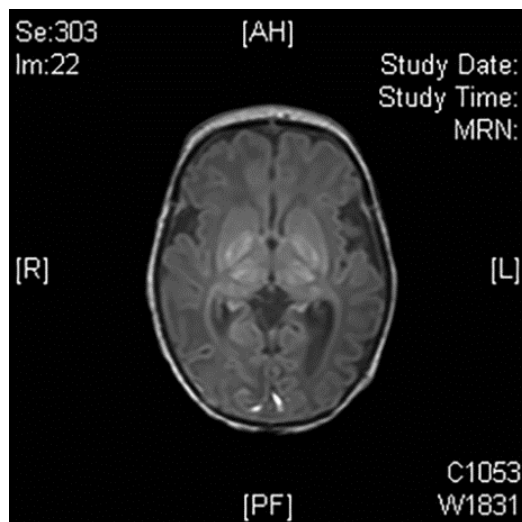
Ozljede mozga do kojih dolazi u vrijeme rođenja tj. perinatalno mogu dati fenotipove različite težine, ovisno o trajanju ozljede. Bliže terminu poroda mozak je strukturno i vaskularno robusniji pa se ozljede prvo javljaju u područjima najveće metaboličke aktivnosti: to su obično bazalni gangliji. Rezultirajući uzorak CP karakterističan je: obostrani i diskinetički (distonija ili koreoatetoid). U nekim situacijama ostale su kortikalne strukture i spoznaja sačuvane. Međutim, nakon produžene hipoksije, može doći do mješovitog motoričkog uzorka sa spastičnošću i distonijom, u kombinaciji sa značajnim komorbiditetima (slika 3). Inzulti, primarno infarkti, se mogu pojaviti za vrijeme poroda. Trombi se mogu formirati u venskoj cirkulaciji i ući u arterijsku vaskulaturu kroz arteriovenske veze u fetalnoj cirkulaciji. Ovo često rezultira infarktom srednje cerebralne arterije (27). Ova djeca imaju jednostrani spastični distonični uzorak, pri čemu je ruka često više zahvaćena od noge. Slabost lica i disfagija su neuobičajeni zbog bilateralne inervacije kod ovih generalnih ozljeda (slika 4) (26).



Slika 2. (A) CT glave prikazuje intrakranijalnu kalcifikaciju povezanu s ranom infekcijom citomegalovirusom. (B) MR snimanje mozga (T2) koje pokazuje opsežnu polimikrogiriju tipičnu za kongenitalnu citomegalovirusnu infekciju. (C) MR snimanje mozga (T2) koje pokazuje lizencefaliju, cerebralnu nerazvijenost koja je često povezana s mutacijom gena LIS1. (D) MR snimanje mozga (T1) koje pokazuje lizencefaliju. (E) MR snimanje mozga (T1) koje pokazuje bilateralnu shizencefaliju otvorenih usana, koja se može povezati s genetskom mutacijom COL4a1 koja predisponira rane infarkte (26)



Slika 3. MR snimanje mozga (T1) koje prikazuje obostrano povećanje bazalnih ganglija povezano s hipoksično –ishemijskim ozljedama mozga (26).



Slika 4. MR skeniranje mozga (T2) pokazuje tipične promjene nakon perinatalnog infarkta srednje cerebralne arterije (26).

2.4. KLINIČKA SLIKA

CP nije progresivna bolest, ali se klinička slika mijenja od prvih ranih znakova do nastanka deformiteta koji su najčešće posljedica spastičnosti. Tijekom vremena može doći do skraćivanja miotendinoznih jedinica s posljedicom zglobnih kontraktura, koštanih deformacija te subluksacija ili dislokacija zglobova.

Kod nekih oblika CP pojavljuje se tipična postura. Tako se kod djeteta s hemiparezom primjećuje unutarnja rotacija ramena na zahvaćenoj strani, fleksija lakta, pronacija podlaktice, fleksija ručnog zgloba i palac u opoziciji. Na donjim ekstremitetima uočava se položaj addukcije i fleksije kuka, fleksija koljena, equines položaj gležnja, valgus i metatarsal varus stopala s palcem u valgusu (slika 5.). Neki deformiteti obično su povezani s neravnotežom specifičnih mišića, a drugi su prvenstveno povezani sa subluksacijom zgloba ili dislokacijom ili koštanim abnormalnostima. Deformacije kralježnice uključuju skoliozu, kifožu i lordozu (13).



Slika 5. Karakteristična postura djeteta s lijevom hemiparezom (13).

2.5. KLASIFIKACIJA CP

CP možemo podijeliti u dvije skupine prema lokaciji oštećenja SŽS-a na piramidalnu kod koje prevladava spastičnost i ekstrapiramidalnu kod koje se pojavljuju smetnje kao što su korea, atetoza, distonija i ataksija (34). Nadalje klasifikacije CP rade se na temelju: deformiteta ili abnormalnosti (spastična, diskinetička, ataksična) i anatomske topografije (monoplegija, hemiplegija, diplegija, kvadriplegija). Poremećaji kretanja (distonija, atetoza, horea) česti su u cerebralnoj paralizi, dok je rigidnost rijetka. Poremećaji kretanja mogu biti naglašeni tijekom aktivnosti (13).

2.5.1. Klasifikacija prema deformitetu

Spastični tip cerebralne ima znakove koji ukazuju na oštećenja gornjih motornih neurona, uključujući spastičnost, hiperrefleksiju (\pm klonus) i ekstenzorski plantarni odgovor. Osim toga, kod djece s takvim oštećenjima javljaju se masovni pokreti (umjesto finih i pojedinačnih pokreta), te spori voljni pokreti (2).

Prema topografiji tijela može biti kao spastična diplegija, hemiplegija i kvadriplegija. Spastična diplegija obično je s održanim finim motoričkim funkcijama u gornjim udovima. Najčešće je povezana s periventrikularnom leukomalacijom (PVL) i periventrikularnim hemoragijskim infarktom (PVHI). Također, kod pojedine djece moguće su i pridružene poteškoće s vidom (2). Djeca sa spastičnom kvadriplegijom imaju vrlo slab razvoj govora i jezika, oštećenje vida, epilepsiju i poteškoće s hranjenjem.

Kod spastične hemiplegije ruka je tipično zahvaćena više od noge. Većina djece sa spastičnom hemiplegijom ima povezane senzorne deficite. Ti se senzorni deficiti odražavaju kao slaba mišićna masa na zahvaćenoj strani i ne koreliraju s motoričkim deficitom (2). Osim toga, mogu se pojaviti intelektualna oštećenja, hemianopija i ostale vizualne smetnje. Također, smetnje u ponašanju su česte među djecom s hemiplegičnim CP, uključujući anksioznost, suprostavljanje autoritetu i specifične fobije.

Pacijenti s diskinetičkim CP često imaju više od jednog oblika nehotičnog kretanja. Udovi se često ukoče tijekom pokušaja kretanja ili emocionalnog stresa. Tetivni refleksi mogu biti normalni ili ih je teško izazvati. Prisutni su atetoidni pokreti nožnih prstiju, posebno palca. Diskinezija se također može vidjeti u nekim spastičnim oblicima. Međutim, za razliku od pacijenata sa spastičnom CP, djeca s čisto diskinetičkim sindromima ne razvijaju kontrakture. Diskinetički tip CP može se klasificirati kao koreo-atetoidni kojeg karakteriziraju brze, neorganizirane i nepredvidive kontrakcije pojedinih mišića/mišićnih skupina uključujući lice, bulbarne mišiće, proksimalne dijelove ekstremiteta i prste. Osim toga, imaju spore pokrete koji

uključuju distalne mišiće. Orofaringealne poteškoće mogu nastati zbog grimasa lica. Primitivni refleksi često perzistiraju kroz djetinjstvo.

Distonički tip cerebralne karakterizira ko-kontrakcija mišića agonista i antagonista dok je ataksični rijedak i treba ga razlikovati od progresivnih neurodegenerativnih poremećaja. Motorički i jezični razvoj kasni. Ataksija se ublažuje s vremenom, međutim ne izostaje u potpunosti (2).

2.5.2. Klasifikacija prema topografiji

Unilateralna CP može biti kao monoplegija gdje je zahvaćen jedan ekstremitet, najčešće donji, te hemiplegija kada je zahvaćena jedna polovina tijela pri čemu je gornji ekstremitet često više zahvaćen.

Bilateralna CP dijeli se na diplegiju kada su zahvaćeni donji ekstremiteti, triplegiju kod koje su zahvaćena tri ekstremiteta s tipično oba ekstremiteta na jednoj i gornji ekstremitet na drugoj strani, te kvadriplegiju s podjednako zahvaćena sva četiri ekstremiteta i trup. U literaturi se također kao sinonim navodi tetraplegija i bilateralna hemiplegija (28).

2.5.3. Klasifikacija prema grubom motoričkom funkcioniranju

Sustav klasifikacije grube motoričke funkcije (eng. Gross Motor Function Classification System- GMFCS) je sustav ocjenjivanja na pet razina koji se temelji na ocjenjivanju samoinicijativnog kretanja s naglaskom na funkciji tijekom sjedenja, stajanja i hodanja. Ovaj način pokazao se valjanom, pouzdanom, stabilnom i klinički značajnom metodom za klasifikaciju i predviđanje motoričkih funkcija u djece s CP, u dobi od 2 do 18 godina. GMFCS je važan pri korištenju BNT-A terapije jer su indikacije i profil nuspojava različiti s obzirom na razinu GMFCS -a. Razina 1 opisuje najvišu razinu grube motorne funkcije, a razina V najnižu (11). Pokazano je da individualna razina GMFCS -a kod većine djece s cerebralnom paralizom ostaje stabilna tijekom vremena, iako postoje iznimke. Ljestvica GMFCS-a proširena je i revidirana 2008. te uključuje pet dobnih skupina do 18 godina.

Unatoč najnovijoj (2005.) definiciji koja naglašava da je to više od poremećaja kretanja, cerebralna paraliza klasificirana je prema motoričkom tipu i rasprostranjenosti. Povijesno je CP bila je grupirana u blage, umjerene i teške ili u pokretne i nepokretne, od kojih je svaka imala različita značenja za različite kliničare diljem svijeta. Značajan napredak doprinijeli su Palisano i sur. (7) sa svojom klasifikacijom sredinom 1990-ih. Klasifikacija prema motoričkoj funkciji, distribuciji i funkcionalnoj razini omogućuje usporedbu sličnih.

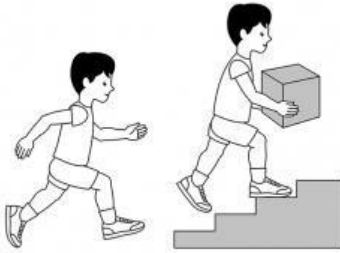
Sustav klasifikacije grube motoričke funkcije (GMFCS) zlatni je standard za procjenu i

klasifikaciju CP (slika 6) (11).

GMFCS ne ukazuje na kvalitetu kretanja, već jednostavno na način na koji se osoba mobilizira. Postoje slične klasifikacije za funkcije gornjih ekstremiteta, uključujući BMFM klasifikaciju (eng. Bimanual Fine Motor Function) ; gdje razina 1 označava neovisnost, a razina 5 ne pokazuje nikakvu funkciju ruke (29). Grube motoričke krivulje razvijene su iz ovih rezultata za djecu na različitim razinama GMFCS-a. Za razinu 1 GMFCS -a 90% potencijalnog razvoja motorike događa se oko 5 godina; 4,5 godine za razinu 2; 3,5 godina za razinu 3; 3,5 godine za razinu 4 i 2,5 godina za razinu 5. Motorički razvoj u godinama nakon ovoga doživljava svoj vrhunac, u težim razinama GMFCS –a čak i prije, pa ti podaci mogu pomoći u prognozi hodanja. Na primjer, malo je vjerojatno da će dijete s cerebralnom paralizom u dobi od 4 godine i razinom GMFCS -a 4 u kasnijem životu postići neovisno hodanje (26,29).

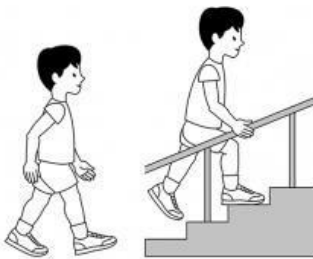
GMFCS RAZINA I

Djeca hodaju u kući, školi, na otvorenom i u zajednici. Može se penjati po stepenicama bez pomoći rukohvata. Izvodi grube motoričke vještine poput skakanja i trčanja, ali su brzina, koordinacija i ravnoteža ograničeni.



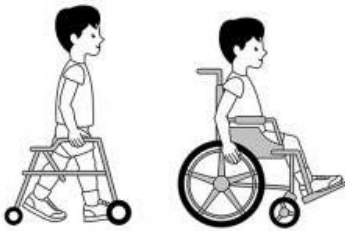
GMFCS Razina II

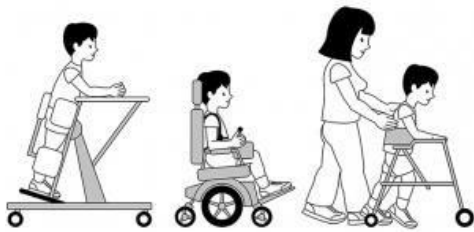
Dijete se kreće u većini okruženja i penje se po stepenicama koristeći rukohvat. Moguće javljanje poteškoća prilikom hodanja na veće udaljenosti i održavanja ravnoteže na neravnom terenu, u malim prostorima i prostorima s puno ljudi. Djetetu može biti potrebno pomagalo za kretanje na veću udaljenost. Sposobnost izvođenja motoričkih funkcija poput skakanja i trčanja minimalna.



GMFCS Razina III

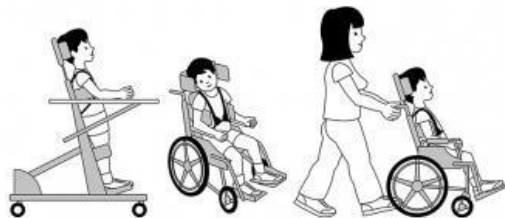
Dijete je u stanju hodati uz pomagalo za kretanje. Penje se uz stepenice uz nadzor i držeći se za rukohvat. U školi se mogu kretati samostalno koristeći kolica na električni pogon. Na otvorenom ih se prevozi u invalidskim kolicima.





GMFCS Razina IV

Dijete koristi pomagala za kretanje koja zahtijevaju asistenciju druge osobe. Kod kuće mogu prohodati kratke relacije uz asistenciju druge osobe ili pomagala. Na otvorenom i u školi ih se prevozi u invalidskim kolicima.



GMFCS Razina V

Dijete se konstantno prevozi u invalidskim kolicima. Ograničena je sposobnost održavanja antigrafitacijskog položaja glave i trupa i kontrola pokreta ruku i nogu. Sposobnost samostalnog kretanja je uzrazito ograničena, čak i uz asistenciju druge osobe ili pomagala.

Slika 6. klasifikacija grube motoričke funkcije (26).

2.6. DIJAGNOZA

Rani znakovi u ponašanju kod novorođenčadi koji su sumljivi za CP su pretjerana razdražljivost, letargija, loš san, često povraćanje, slabo održavanje pažnje na vizualni stimulus. Rani pokazatelj motoričkih smetnji može biti kasno povlačenje ili pretjerana izraženost razvojnog refleksa, slaba kontrola glave, perzistirajući ili asimetrični pokreti šake i abnormalni oromotorni uzorci (trzanje jezika / grimase). Dojenčad s pretjeranim toničnim labirintnim refleksom mogu imati opistotonično držanje. Tonus ekstremiteta i trupa može biti normalan, povišen, snižen ili promijenjiv. Dijagnoza CP zahtijeva proširenu anamnezu, fizički pregled i dodatne pretrage. Anamneza bi trebala uključivati detaljan prikaz trudnoće i perinatalne događaje, te dokumentaciju o razvojnim etapama. Uz opći fizički pregled, pregled bi trebao procijeniti posturu (poravnanje zdjelice i nogu tijekom držanja), poravnanje kralježnice, hod (ako je primjenjivo), aktivni i pasivni raspon pokreta zglobova, osjetljivost, mišićnu snagu, mišićni tonus (spastičnost), vrstu i opseg poremećaja kretanja te prisutnost deformiteta udova (30).

Dijagnozu je optimalno postaviti s pet godina života kako ne bi propustili blage oblike cerebralne paralize ili razvoj progresivne encefalopatije. Moguće je kod preuranjenog postavljanja dijagnoze prolazna odstupanja proglasiti cerebralnom paralizom (57). U dijagnostici najčešće se koriste ciljani laboratorijski testovi i snimanje mozga pomoću CT, MR i ultrazvuka. Praćenje povezanih poremećaja, kao što su oštećenje sluha i vida, konvulzije, problemi s percepcijom dodira odnosno boli i kognitivna disfunkcija, može pomoći u dovršenju kliničke procjene i postavljanju dijagnoze (31). Za pomoć u dijagnostici spastičnosti i za mjerenje njezine težine primjenjuju se validirani testovi.

2.7. TESTOVI ZA MJERENJE SPASTIČNOSTI

Originalna Ashworth skala i njezina izmijenjena verzija tj. Modificirana Ashworth ljestvica (32) mjere težinu povišenog mišićnog tonusa koristeći kliničku procjenu. Modificirana Ashworth ljestvica ima 6 ocjena (slika 7) (7).

Modificirana Tardieu ljestvica koristi se za procjenu kuta spastičnosti i kvalitetu pokreta pri više brzina. V_1 označava najmanju moguću brzinu pokreta, V_2 označava brzinu pokreta pod utjecajem gravitacije i V_3 označava pokret pri najvećoj mogućoj brzini (7).

Spazam ljestvica je jednostavna ljestvica za bilježenje učestalosti mišićnog spazma (slika 8) (33).

Slika 7. Modificirana Ashworth ljestvica

Ocjena 0 = nema povećanja mišićnog tonusa

Ocjena 1 = mali porast mišićnog tonusa, manifestira se minimalnim otporom na kraju pokreta kada zahvaćeni dio izvodi pokret

Ocjena 1+ = mali porast mišićnog tonusa, manifestira se hvatom koji prati minimalni otpor kroz ostatak pokreta

Ocjena 2 = veći porast mišićnog tonusa kroz većinu pokreta, zahvaćeni dio u položaju lagane fleksije

Ocjena 3 = značajan porast mišićnog tonusa, izvođenje pasivnog pokreta otežano

Ocjena 4 = zahvaćeni dio rigidan u fleksiji i ekstenziji, addukciji i abdukciji

Slika 8. Spazam ljestvica

0 = nema spazma

1 = blagi inducirani spazam

2 = nepravilan spazam koji se javlja manje od jednom u sat vremena

3 = spazam koji se javlja više puta u sat vremena

4 = spazam koji se javlja više od 10 puta u sat vremena

2.8. LIJEČENJE

Cilj liječenja cerebralne paralize nije izliječiti već povećati funkcionalnost, poboljšati sposobnosti i održati zdravlje u smislu kretanja, kognitivnog razvoja, socijalne interakcije i neovisnosti. Najbolji klinički ishodi proizlaze iz ranog, intenziviranog liječenja. Optimalno liječenje u djece zahtijeva timski pristup (34).

Suvremeni timski pristup usredotočuje se na ukupni razvoj pacijenata, a ne samo na poboljšanje jednog simptoma. Programi liječenja obuhvaćaju fizikalnu i bihevioralnu terapiju, farmakološke i kirurške tretmane, mehanička pomagala i liječenje povezanih medicinskih stanja. U fizikalnoj radnoj, govornoj i bihevioralnoj terapiji ciljevi uključuju bolju interakciju pacijenta i njegovatelja s terapeutom uz pružanje podrške obitelji (31).

Liječenje pacijenata s CP ovisi o pacijentovim specifičnim simptomima i kreće se od fizikalne terapije do uporabe lijekova i operacije (31).

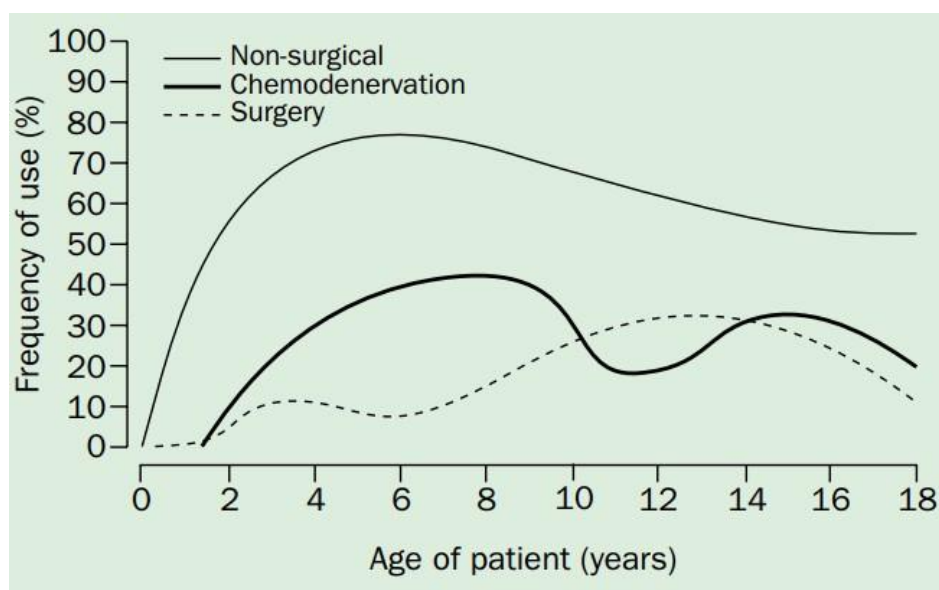
Modaliteti liječenja spasticiteta koji se koriste za djecu s CP određeni su prvenstveno kliničkim nalazima. Liječenje spastičnosti zahtijeva kontinuiranu i kombiniranu primjenu modaliteta tijekom djetinjstva (35). Korištenjem kombinacije fizioterapije i ortopedskih zahvata mogu se povećati blagotvorni učinci povezani s intramuskularnim injekcijama Botulina. Tretmani trebaju biti usmjereni na cilj i dati pozitivne ishode. Dostupne mogućnosti liječenja uključuju fizioterapiju, modalitete uz pomoć uređaja, oralnu farmakološku intervenciju, parenteralne lijekove i operaciju. Mogućnosti liječenja koje se koriste mijenjaju se s dobi i razvojnom fazom djeteta. Međutim, konsenzus je da se spastičnost povezana s CP treba liječiti prije nego djeca navrš 5 ili 6 godina, tako da kontrakture nemaju priliku za razvoj (13).

Djeca mlađa od 3 ili 4 godine rijetko razvijaju fiksne deformitete, zglobne kontrakture ili koštane deformacije; stoga mnogi reagiraju na fizioterapiju, oralne farmakološke agense, neuromuskularne blokatore i ortoze. Kako pacijenti stare, učestalost fiksnih kontraktura, sublaksacije zglobova, iščašenja ili deformiteta i koštane deformacije raste te potreba za kirurškom intervencijom raste (slika 9). Na primjer, neki izvještaji podržavaju uporabu injekcija botulin toksin tipa A, fizioterapiju i ortopediju kod djece u dobi od 2 do 6 godina radi izmjene prirodnog tijeka cerebralne paralize (13).

Skeletno zrela djeca i odrasli mogu imati koristi od kemodenervacije (alkohol/fenol) ili neuromuskularne blokade (botulinum toksin tipa A) za upravljanje bolnom spastičnošću ili za postizanje specifičnih funkcionalnih ili potreba pozicioniranja (13).

Ozbiljnost i raspodjela spastičnosti ključni su za identifikaciju odgovarajućih mogućnosti liječenja. Većina pacijenata s blažim oblikom prima manje vrsta tretmana, a oni s težim oblikom zahtijevaju opsežnije intervencije (35). Za uspješno liječenje potrebno je odabrati najmanje

invazivan i najisplativiji tretman te pratiti učinak intervencije korištenjem instrumenata ishoda.



Slika 9. upotreba nefarmakoloških metoda, kemodenervacije i operativnih zahvata pri liječenju spazma povezanog s cerebralnom paralizom, Sjeverna Karolina 1999-2002 (13).

2.8.1. Fizioterapijski postupci

Uobičajena strategija liječenja CP je primjena neurorazvojnog tretmana, Bobath i Vojta metode, te ima za cilj kontrolirati senzomotorne komponente mišićnog tonusa, refleksa, abnormalnih obrazaca kretanja, posturalna kontrola, osjeta, percepcije i pamćenja.

2.8.2. Nefarmakološko liječenje

Nefarmakološki pristupi uključuju radnu terapiju, fizioterapiju i govornu terapiju, električnu stimulaciju, ortotiku ili bilo koju kombinaciju ovih metoda. Ovi tretmani se koriste za održavanje ili povećanje opsega pokreta, facilitaciju ili jačanje slabih mišića, inhibiranje ili slabljenje spastičnih agonista, pružanje potpore, povećanje mišićne snage, te pospješene ili normalizaciju motoričkog razvoja (35). Iako postoji nemali broj publikacija o takvim terapijama, postoji malo podataka utemeljenih na dokazima koji podržavaju ili opovrgavaju njihovu vrijednost u liječenju cerebralne paralize (38). U izvješćima Američke akademije za cerebralnu paralizu i razvojnu medicinu (American academy for cerebral palsy and developmental medicine) (36) navedeno je da, iako su pacijenti pokazali neposredno poboljšanje dinamičkog raspona pokreta, nije bilo dosljednih dokaza da je neki od neurorazvojnih tretmana promijenio abnormalne motoričke reakcije, usporio ili spriječio kontrakture ili olakšao razvoj funkcionalnih motoričkih

aktivnosti (37). Međutim, uspješne medicinske i kirurške intervencije općenito ovise o fizioterapiji i radnoj terapiji za postizanje maksimalne učinkovitosti (38). Jačanje mišića je povezano s poboljšanom funkcijom u pacijenata s cerebralnom paralizom. Trening snage zagovarao se za promicanje kondicije i povećanje sudjelovanja pacijenata u raznim rekreacijskim i radnim aktivnostima, iako neki zagovornici neurorazvojnog liječenja ne savjetuju uporabu vježbi s otporom jer se vjeruje kako povećavaju spastičnost (7).

Intervencije fizioterapije i radne terapije uključuju širok raspon tehnika i škola, uključujući klasične tehnike neurorazvojne terapije (NRT), kondukcijskog obrazovanja, hipoterapije, vodenih sportova, primjenu Bobath i Vojta metode, te pedijatrijsku masažu (39).

2.8.3. Farmakološko liječenje

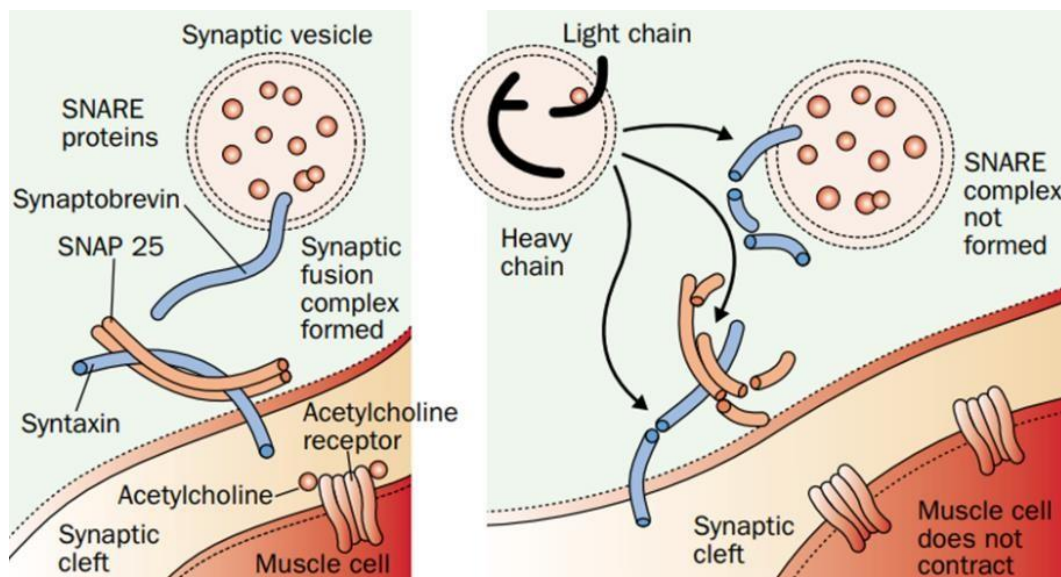
2.8.3.1. Oralni lijekovi

Oralni antispazmotski agensi, uključujući benzodiazepine, baklofen i tizanidin, imaju prednost u jednostavnosti davanja, ali nedostatke sustavnog učinka i značajnih nuspojava (40,41). Stoga su najprikladniji za djecu s generaliziranom spastičnošću i/ili za djecu u kojih je potrebno samo blago smanjenje tonusa. Nažalost, dokazi o djelotvornost ovih sredstava su slabe kvalitete. Stoga je odabir agenta više stvar osobnog iskustva nego medicine utemeljene na dokazima (40).

2.8.3.2. Kemodenervacija

Injekcijski neuromuskularni blokatori uravnotežuju mišićnu snagu u zglobovima proizvodeći selektivnu denervaciju mišića i živaca. Ta sredstva uključuju botulin toksin tipa A, fenol (3–7%) (42), intratekalni baklofen i alkohol (45–100%) (43,44).

Botulin toksin A može se ubrizgati intramuskularno kako bi se proizvela selektivna i reverzibilna kemodenervacija na neuromuskularni spoj (slika 8). U usporedbi s injekcijama fenola, injekcije botulin toksina tipa A povezane su s manje komplikacija, većom reverzibilnošću učinaka i jednostavnošću primjene lijeka (45).



Slika 8. Prikaz normalnog mehanizma otpuštanja acetilkolina u neuromuskularnu spojnicu i mehanizam djelovanja Botulinum toksina tipa A na spojnicu (13).

Fenol i alkohol su neselektivna proteolitička sredstva. Budući da je difuzija ovih agensa ograničena, područje učinkovite denervacije proteže se samo nekoliko milimetara od mjesta ubrizgavanja. Trajanje denervacije povezane s ubrizgavanjem alkohola je 3-6 mjeseci, dok denervacija fenolom traje 4-8 mjeseci. Indikacije za injekcije alkohola i fenola uključuju spastičnost, neravnotežu zglobova posljedicu spastičnosti i smanjenu funkciju. Injekcije alkohola i fenola također se koriste za procjenu učinka smanjenja spastičnosti kod potencijalnih kandidata za operaciju. Nuspojave injekcija alkohola i fenola uključuju bol pri injekciji, neselektivnu denaturaciju proteina, moguće trajne mišićne fibroze, i disestezije koje traju nekoliko tjedana (43).

Fenol i alkohol drugi su agensi povezani s kemodenervacijom, a koristili su se u djece s CP, iako niti jedno nije rigorozno testirano. Fenol se obično ubrizgava u koncentraciji 3%-6% vodene otopine, dok se apsolutni alkohol razrjeđuje na 30%-50%. Ciljani živac identificira se električnom stimulacijom, postupkom koji djeca u pravilu slabije podnose, zbog čega je potrebna sedacija ili anestezija. Sredstvo se ubrizgava perineuralno, gdje potiče denervaciju putem aksonalne degeneracije. Učinak nije trajan, a funkcionalna reinervacija traje od nekoliko mjeseci do nekoliko godina. Nuspojave uključuju bol i paresteziju ako se cilja na mješoviti motorni živac i osjetni živac. Bez obzira na to, odsutnost imunogenosti i niži troškovi u usporedbi s BT-A čine ove lijekove privlačnijima u nekim okruženjima (40).

Intratekalni baklofen (ITB), primijenjen putem katetera pričvršćenog na programabilnu pumpu implantiranu potkožno, postiže veće razine lijekova u cerebrospinalnoj tekućini u usporedbi s oralnom primjenom, ali također može biti povezano sa značajnim komplikacijama. Predoziranje zbog greške u programiranju je moguće i može dovesti do respiratorne depresije i kome, dok se češće može dogoditi naglo povlačenje zbog pražnjenja spremnika, kvara pumpe ili povlačenja katetera (2).

Botulin toksin tipa A (BT-A) je najpotentniji poznati biološki neurotoksin. Otravni proizvodi bakterija *Clostridium botulinum*, a gutanjem može doći do rijetkog i često smrtonosnog paralitičkog stanja, botulizam (46).

BT-A kada se ubrizga u zahvaćene mišiće, blokira presinaptičko oslobađanje acetilkolina s motornih završnih ploča donjeg motornog neurona i smanjuje tonus ograničavanjem kontrakcije mišića dovodi do kemonervacije. Ovisno o funkcionalnom statusu-pacijenta glavni ciljevi koji se žele postići primjenom BT-a su; poboljšanje grube motoričke funkcije, hod i lakše provođenje, njege.

Indikacije za intramuskularni botulin toksin tipa A kod pacijenata s cerebralnom paralizom uključuju: dinamičku deformaciju koja ometa funkciju, izaziva bol ili doprinosi progresivnoj deformaciji; bolnu spastičnost sa ili bez fiksne mišićne kontrakture; kontrolu boli nakon operacije ili nakon tretmana; simptomatsku žarišnu distoniju; neravnotežu mišića koja proizvodi ili doprinosi deformaciji kostura; kao dijagnostičko ispitivanje (8); i smanjenje slinjenja (47). Kontraindikacija za ove injekcije je prisutnost fiksne kontrakture, budući da su u tom slučaju neučinkovite. Pacijenti mlađi od 4 godine i bez fiksne kontraktura pokazuju najpovoljniji odgovor jer su mišićno koštani i živčani sustav najplastičniji u djece koja rastu (48).

Klinička farmakologija i način djelovanja prilično su dobro razumljivi. Od osam imunološki različitih serotipova, jedini tip koji se trenutno klinički koristi je BT-A, ali su tipovi B, E i F također glavni tipovi koji mogu utjecati na ljude. Za razliku od fenola, koji je također neurolitički blokator koji se danas rijetko koristi, BT-A je jednostavan za primjenu, lako se širi u mišić, trebao bi biti bezbolan i može se davati bez anestezije (7). Glavna indikacija za BT-A je abnormalno povećan spazam koji negativno utječe na funkciju te, ako se ne liječi, vrlo vjerojatno dovodi do fiksne kontrakture. Poznato je da je učinak BT-A relativno dugotrajan (3 - 6 mjeseci) i kada se koristi zajedno s drugim konzervativnim (nekirurškim) liječenjem, može se koristiti godinama bez značajnog gubitka učinkovitosti. Odgađanje operacije važno je jer su rezultati rane operacije manje predvidljivi, osobito prije šeste godine života (46). Dakle, upotreba BT-A proizvodi lokalizirane, djelomične i reverzibilne kemijske denervacije mišića i smanjuje tonus

mišića (49).

Za intramuskularnu injekciju dostupne su dvije formulacije BT-A: Botox (SAD) i Dysport (UK). Botox se najčešće koristi u koncentracijama od 50 IU/mL ili 100 IU/mL. Doze su 2–6 IU/kg tjelesne težine po mišiću s maksimalnom ukupnom dozom od 29 IU/kg (8). Trenutna praksa je ubrizgavanje u nekoliko mišića pri svakom tretmanu (46).

BT-A može primijeniti bilo koja kvalificirana osoba (kirurg, pedijatar, fizioterapeut ili specijalizirana medicinska sestra) pod sedacijom ili općom anestezijom, koristeći ultrazvuk ili živčani stimulator za pomoć pri lokalizaciji (29). BT-A može se koristiti kao tretman „prve linije“ i po potrebi ponavljati (29).

Botulin toksin tipa B je drugačiji serotip od toksina tipa A i komercijalno je dostupan pod imenom Myobloc (SAD) ili Neurobloc (Europa). Iako se toksin tipa B koristio za modifikaciju spastičnosti u cerebralnoj paralizi, nema recenziranih publikacija koje opisuju njegovu efikasnost. Optimalna doza je nepoznata, a trajanje njezinog učinka je spekulativno (45).

Botulinum toksin tipa A ima izvrstan sigurnosni profil s niskom učestalošću nuspojava. Uobičajene prijavljene nuspojave uključuju bol u mišićima, bol pri injekciji, osip, umor, pretjeranu slabost, simptome slični gripe, infekciju i alergijsku reakciju (45,50). Čini se da su nuspojave povezane s ukupnom primijenjenom dozom od doze izračunate na temelju tjelesne težine pacijenta. Općenito, i Dysport i Botox imaju zadovoljavajući sigurnosni profil (45).

3. METODE

Na osnovu pregleda dostupne literature istražiti će se utjecaj botulin toksina tipa A na spazam i opseg pokreta kod djece s cerebralnom paralizom. Pri odabiru literature koristiti će se primarno baze podataka Pub Med i Cochrane Library. Ključne riječi u pretraživanju uključuju botulin toksin tip A , središnji živčani sustav , cerebralna paraliza, spazam. Kriteriji za odabir literaturu uključuju: relevantnost podataka, klinička istraživanja i znanstvene radove objavljeni u proteklih 10 godina. U literaturu će biti obrađeni znanstveni članci i evidence based klinička istraživanja koja ispunjavaju navedene kriterije. Pri odabiru literature naglasak se stavlja na utjecaj botulin toksina tipa A, njegove benefite i rezultate koji su prikazani u navedenim istraživanjima

4. UČINAK BOTULIN TOKSINA TIP A

Primjena botulinum toksina tipa A je pomoćna terapija u liječenju spastičnosti (7,44,48). Koman i dr. prvi su opisali uporabu BT-A kod djece s CP, u otvorenoj studiji, na 27 djece s trajnim promjenama skeleta. Uočeno je kako djelovanje BT-A traje duže u aktivnijih pacijenata. Također, dokazano je smanjenje spastičnosti unutar 12 do 72 sata nakon injekcije, a učinak je ostao primjećen 3 do 6 mjeseci. Studija je pokazala kako vrlo niske doze BT-A (0,5-1 U / kg tjelesne težine / mišića) u kombinaciji s fizikalnom terapijom (vježbe istezanja, vježbe terapijskog olakšavanja, ortoze gležnja i stopala) smanjuju spastičnost i pospješuju hod kod djece s CP-om (7). Sutherland i sur. (53) istraživali su učinak liječenja 26 slučajeva dinamičkog ekvinusa ubrizgavanjem BT-A u gastrocnemius izvijestili su o poboljšanju rotacije stopala, duljine koraka i dorzifleksije nakon injekcije. Utvrdili su povećanu brzinu hodanja i duljinu koraka u usporedbi s osnovnim vrijednostima. U fazi zamaha, došlo je do povećanja dorzalne fleksije gležnja. Koman i sur. utvrdili su smanjenje tonusa i poboljšanje posture i hoda nakon primjene injekcije BT-A u mišiće donjeg ekstremiteta. Injekcija botulin toksina tipa A u mišiće (hamstringsi) izaziva poboljšanje u ekstenziji koljena pri hodu. Ova povećana ekscurzija zgloba može poboljšati istezanje opuštenog mišića što dovodi do njegovog produljenja. Raspon kretnji kukova također je značajno povećan. Učinak injekcije botulin toksina tipa A je trajao 12 tjedana. (46).

4.1. UČINAK BOTULINUM TOKSINA TIP A NA DULJINU MIŠIĆA

Eames i sur. (7,51,52) proučavali su promjenu duljine mišića gastrocnemijusa nakon injekcije BT-A u 39 djece i povezali dinamičku komponentu spastičnosti prije liječenja s veličinom i trajanjem odgovora. Otkrili su najveću promjenu u duljini mišića dva tjedna nakon primjene toksina.. Ubrizgavanje toksina u mišiće kratke i odgovarajuće duljine doveo je do produljenja mišića. Ova opažanja jasno uspostavljaju vezu između dinamičke komponente skraćivanja mišića i odgovora na BT-A u smislu povećanja duljine mišića tijekom hoda. Botulin toksin tipa A uzrokuje uočljivo produljenje gastrocnemijusa u hospitalizirane djece, te je odgovor i izravno povezan s dinamičkom komponentom neposredno prije injekcije. Djeca s hemiplegijom i diplegijom pokazuju sličan odgovor, ali budući da djeca s diplegijom pokazuju veći stupanj dinamičke komponente, imaju tendenciju bolje reagirati na injekcije. Za većinu djece, botulin toksin tipa A ne uzrokuje dugotrajno produljenje m. gastrocnemijusa (7,51).

4.2. UČINAK BOTULIN TOKSINA TIP A NA ZGLOBNI RASPON POKRETA (ROM)

Koman i sur. i Cosgrove i sur. (53) potvrdili su povećanje raspona pasivnih i aktivnih kretnji. Aktivni ROM (eng. Range of motion) izmjeren na gležnju pokazuje značajno povećanje nakon tretmana botulin toksinom tipa A, dok se pasivni ROM ne mijenja (51). Jedno od mogućih objašnjenja za nedostatak učinka pri pasivnom kretanju je da botulin toksin tipa A utječe na "dinamičku" spastičnu komponentu za razliku od opsega pasivne kretanje, koje sažima otpor, proizveden od mišića ili zglobno vezivno tkivo (51). Fragala i sur. proučavali su oštećenja, invalidnost i ishode zadovoljstva nakon injekcija botulinum toksina tipa A u donje ekstremitete u sedmero djece s CP. Sva su djeca pokazala povećanje pasivnog opsega pokreta i smanjenje spasticiteta u barem jednom od ubrizganih mišića.

4.3. UČINAK BOTULIN TOKSINA TIP A NA GORNJE EKSTREMITETE

Spastičnost gornjih ekstremiteta često uzrokuje poteškoće u svakodnevnom životu. Teška hipertonijska mišića gornjih udova česta je komplikacija u bolesnika s lezijom gornjih motornih neurona. Botulin toksin tipa A korišten je za smanjenje spastičnosti u ručnom zglobu i prstima kod pacijenata koji su doživjeli moždani udar (53).

Bakheit i sur. prvi su izvijestili o uporabi botulin toksina tipa A u gornjim udovima petero djece s CP. Injekcija u adductor pollicis i primjena kruth udlaga doveli su do poboljšanja funkcije šake. Došlo je do poboljšanja u svim slučajevima u pogledu funkcije i izgleda. Friedman, Diamond, Johnson i Daffner (54) otkrili su značajno smanjenje spastičnosti gornjih udova pri ubrizgavanju fleksora lakta. Poboljšanje ekstenzije lakta i fleksije lakta bilo je vidljivo 1-3 mjeseca nakon injekcije.

4.4. UČINAK BOTULIN TOKSINA TIP A NA FUNKCIONALNE AKTIVNOSTI

Klimont i sur., (2003.) proučavali su učinak botulin toksina tipa A na motoričku funkciju, koristeći mjeru za procjenu grube motoričke funkcije (GMFM), u 25 djece s cerebralnom paralizom i spasticitetom. Zabilježili su značajno poboljšanje grube motorne funkcij nakon dvanaest mjeseci liječenja. Druge prethodne studije također su pokazale da je liječenje botulin toksinom tipa A dovelo do smanjenja spastičnosti i poboljšanja funkcionalne izvedbe u stajanju i hodanju (51).

5. ŠTETNI UČINCI BOTULIN TOKSINA TIP A

Botulin toksin tipa A je siguran agens protiv spastičnosti, ali štetni učinci mogu se pojaviti lokalno kao posljedica prevelikih doza u jednom mišiću uzrokujući značajnu prolaznu žarišnu slabost ili sistemsku slabost zbog više nego dovoljne ukupne tjelesne doze na nekoliko mišića (48).

Ptoza je najčešći problem nakon injekcija zbog blefarospazma i hemifacijalnog spazma. Značajne nuspojave povezane s injekcijama botulin toksina tipa A rijetke su. Otprilike 20% pacijenata ili obitelji prijavljuje zabrinutost zbog slabosti mišića, grčeva, boli ili problema u koordinaciji (13,45,51,52).

Otkriveno je da se nuspojave botulin toksina tipa A mogu pojaviti lokalno kao posljedica prekomjernih doza u jednom mišiću, ali se javljaju rijetko i većinom blage prirode. Bol oko mjesta ubrizgavanja je najčešće prijavljena tegoba. Mogu se pojaviti i česti padovi zbog problema s ravnotežom, te se može javiti i opća slabost (51).

6. BT-A U KOMBINACIJI S FIZIKALNOM TERAPIJOM

Program fizikalne terapije nakon injekcije BT-A ostaje ključan u liječenju. Ciljani motorički trening može produžiti učinke BT-A (7). Većina studija preporučuje fizikalnu terapiju nakon tretmana BT-A. Međutim, najučinkovitiji program fizikalne terapije nije poznat. Intenzivno fizioterapijsko liječenje trenutno je standardno liječenje nakon primjene BT-A u nadi da će pružiti poboljšanu dugoročnu korist (51).

7. ZAKLJUČAK

Cerebralna paraliza je najčešći uzrok tjelesnog invaliditeta u djetinjstvu, a metode i postupci za njeno liječenje se i dalje istražuju i razvijaju. Posljednjih godina, aplikacija botulin toksina tipa A postala je jedna od čestih medicinskih intervencija u djece s cerebralnom paralizom. Njegova uporaba zahtijeva posebnu obuku i podrška multidisciplinarnog tima. Precizna klinička procjena, uključujući procjenu spastičnosti kroz provjerene i standardizirane ljestvice, te instrumentalna analiza omogućuju određivanje ciljeva liječenja i procijenu ishoda.

Većina ishoda zabilježena je u smislu promjena u mišićnom tonusu, duljini mišića i opsegu kretnji, a manje je studija s opsežnom metodologijom koja su izvijestila o poboljšanju funkcije. Većina kliničkih ispitivanja uporabe BT-A u djece s cerebralnom paralizom usredotočena je na jedan ciklus ubrizgavanja, što je nedovoljno za razumijevanje ravnoteže između koristi i štete.

U dosadašnjim studijama rijetko su zabilježene promjene u domenama aktivnosti i sudjelovanja.

Pregledom dostupne literature i na osnovu rezultata istraživanja može se reći da primjena BT-A ima pozitivan utjecaj na spazam čime se pomaže u održavanju motoričkog učenja, potiče funkcionalnu progresiju i odgađa ortopedsku intervenciju.

Većina studija preporučuje fizikalnu terapiju nakon tretmana BT-A međutim, najučinkovitije programe fizikalne terapije tek treba istražiti.

8. LITERATURA

1. Mejaški Bošnjak V, Daković I. Europska klasifikacija cerebralne paralize. *Paediatr Croat Suppl.* 2013;57(SUPPL. 1):93–7.
2. Gulati S, Sondhi V. Cerebral Palsy: An Overview. *Indian J Pediatr.* 2018;85(11):1006–16.
3. Chen XL, Yu LP, Zhu Y, Wang TY, Han J, Chen XY, et al. Combined effect of hydrotherapy and transcranial direct-current stimulation on children with cerebral palsy: A protocol for a randomized controlled trial. *Med (United States).* 2021;100(49).
4. Vinolo-Gil MJ, Casado-Fernández E, Perez-Cabezas V, Gonzalez-Medina G, Martín-Vega FJ, Martín-Valero R. Effects of the combination of music therapy and physiotherapy in the improvement of motor function in cerebral palsy: A challenge for research. *Children.* 2021;8(10).
5. Li LX, Zhang MM, Zhang Y, He J. Acupuncture for cerebral palsy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neural Regen Res.* 2018;13(6):1107–17.
6. Wang G, Ma R, Qiao G, Wada K, Aizawa Y, Satoh T. The Effect of Riding as an Alternative Treatment for Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Integr Med Int.* 2015;1(4):211–22.
7. Flemban A. Does combining physiotherapy with botulinum toxin type a injections improve the management of children with spastic cerebral palsy? PQDT - UK Irel [Internet]. 2008;1. Available from: https://search.proquest.com/dissertations-theses/does-combining-physiotherapy-with-botulinum-toxin/docview/1822121053/seq-2?accountid=10673%0Ahttps://ed-primo.hosted.exlibrisgroup.com/openurl/44UOE/44UOE_VU2??url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:ke
8. Butler PB. A preliminary report on the effectiveness of trunk targeting in achieving independent sitting balance in children with cerebral palsy. *Clin Rehabil.* 1998;12(4):281–93.
9. Chung CY, Chen CL, Wong AMK. Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. *J Formos Med Assoc [Internet].* 2011;110(4):215–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-6646\(11\)60033-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-6646(11)60033-8)
10. Amirmudin NA, Lavelle G, Theologis T, Thompson N, Ryan JM. Multilevel surgery for

- children with cerebral palsy: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2019;143(4).
11. Michael-Asalu A, Taylor G, Campbell H, Lelea LL, Kirby RS. Cerebral Palsy: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, and Clinical Update. *Adv Pediatr* [Internet]. 2019;66:189–208. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2019.04.002>
 12. The American College of Obstetricians and Gynaecologists. Executive summary: Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition. *Obstet Gynecol*. 2014;123(4):896–901.
 13. Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy. *Lancet*. 2004;363(9421):1619–31.
 14. Colver A, Fairhurst C, Pharoah POD. Cerebral palsy. *Lancet* [Internet]. 2014;383(9924):1240–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61835-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61835-8)
 15. Cans C, Guillem P, Arnaud C, Baille F, Chalmers J, McManus V, et al. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(9):633–40.
 16. Shea TMO, Preisser JS, Klinepeter KL, Dillard RG, Objective A. of Very Low Birth Weight Neonates Born Between 1982 to 1994. 2018;101(4).
 17. Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, Dan B, Lin JP, Damiano DiL, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2.
 18. Hvidtjørn D, Grove J, Schendel DE, Væth M, Ernst E, Nielsen LF, et al. Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: The role of preterm delivery - A population-based, cohort study. *Pediatrics*. 2006;118(2):475–82.
 19. Hvidtjørn D, Grove J, Schendel D, Sværke C, Schieve LA, Uldall P, et al. Multiplicity and early gestational age contribute to an increased risk of cerebral palsy from assisted conception: A population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2010;25(8):2115–23.
 20. Burguet A, Monnet E, Pauchard JY, Roth P, Fromentin C, Dalphin ML, et al. Some risk factors for cerebral palsy in very premature infants: Importance of premature rupture of membranes and monochorionic twin placentation. *Biol Neonate*. 1999;75(3):177–86.
 21. Blickstein I. Cerebral palsy and multiple pregnancy. *Harefuah*. 1999;136(11):885–9.
 22. Rankin J, Cans C, Garne E, Colver A, Dolk H, Uldall P, et al. Congenital anomalies in children with cerebral palsy: A population-based record linkage study. *Dev Med Child*

- Neurol. 2010;52(4):345–51.
23. Croen LA, Grether JK, Curry CJ, Nelson KB. Congenital abnormalities among children with cerebral palsy: More evidence for prenatal antecedents. *J Pediatr*. 2001;138(6):804–10.
 24. Pharoah POD. Causal hypothesis for some congenital anomalies. *Twin Res Hum Genet*. 2005;8(6):543–50.
 25. 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(4):1302–12.
 26. Wimalasundera N, Stevenson VL. Cerebral palsy. *Pract Neurol*. 2016;16(3):184–94.
 27. Kirton A, deVeber G. Paediatric stroke: Pressing issues and promising directions. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(1):92–102. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70227-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70227-3)
 28. Pakula AT, Van Naarden Braun K, Yeargin-Allsopp M. Cerebral Palsy: Classification and Epidemiology. *Phys Med Rehabil Clin N Am* [Internet]. 2009;20(3):425–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2009.06.001>
 29. Sewell MD, Eastwood DM, Wimalasundera N. Managing common symptoms of cerebral palsy in children. *BMJ*. 2014;349(September):1–13.
 30. Herskind A, Greisen G, Nielsen JB. Early identification and intervention in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(1):29–36.
 31. Vitrikas K, Dalton H, Breish D. Cerebral palsy: An overview. *Am Fam Physician*. 2020;101(4):213–20.
 32. Charalambous CP. Interrater reliability of a modified ashworth scale of muscle spasticity. *Class Pap Orthop*. 2014;415–7.
 33. Middel B, Kuipers-Upmeijer H, Bouma J, Staal M, Oenema D, Postma T, et al. Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(2):204–9.
 34. Taylor F NI of ND and S (U. S). O of S and HR. Cerebral palsy: hope through research. , 2001. . 2001;1–23.

35. Goldstein EM. Spasticity management: An overview. *J Child Neurol.* 2001;16(1):16–23.
36. Butler C, Darrah J, Adams R, Chambers H, Abel M, Damiano D, et al. Effects of neurodevelopmental treatment (NDT) for cerebral palsy: An AACPDm evidence report. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43(11):778–90.
37. Adams R, Abel M, Chambers H, Darrah J, Miller G, Murphy K. Effects of Conductive Education Intervention for Children with a Diagnosis of Cerebral Palsy : An AACPDm Evidence Report. *Children.* 2003;
38. Flett PJ. Rehabilitation of spasticity and related problems in childhood cerebral palsy. *J Paediatr Child Health.* 2003;39(1):6–14.
39. Willis JK, Morello A, As L, Davie A, Rice JC, Bennett JT. Forced use treatment of childhood hemiparesis. *Pediatrics.* 2002;110(1 D):94–6.
40. Tilton A. Management of Spasticity in Children With Cerebral Palsy. *Semin Pediatr Neurol* [Internet]. 2009;16(2):82–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.spn.2009.03.006>
41. Tickner N, Apps JR, Keady S, Sutcliffe AG. An overview of drug therapies used in the treatment of dystonia and spasticity in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2012;97(6):230–5.
42. Moore TJ, Anderson RB. The use of open phenol blocks to the motor branches of the tibial nerve in adult acquired spasticity. *Foot Ankle.* 1991;11(4):219–21.
43. Carpenter EB, Seitz DG. Intramuscular Alcohol as an Aid in Management of Spastic Cerebral Palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1980;22(4):497–501.
44. Multani I, Manji J, Hastings-Ison T, Khot A, Graham K. Botulinum Toxin in the Management of Children with Cerebral Palsy. *Pediatr Drugs.* 2019;21(4):261–81.
45. Koman LA, Brashear A, Rosenfeld S, Chambers H, Russman B, Rang M, et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of equinus foot deformity in cerebral palsy: A multicenter, open-label clinical trial. *Pediatrics.* 2001;108(5):1062–71.
46. Houltram J, Noble I, Boyd RN, Corry I, Flett P, Graham HK. Botulinum toxin type A in the management of equinus in children with cerebral palsy: An evidence-based economic evaluation. *Eur J Neurol.* 2001;8:194–202.

47. Jongerius PH, Rotteveel JJ, Van den Hoogen F, Joosten F, Van Hulst K, Gabreëls FJM. Botulinum toxin A: A new option for treatment of drooling in children with cerebral palsy. Presentation of a case series. *Eur J Pediatr*. 2001;160(8):509–12.
48. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, et al. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*. 2008;70(19):1691–8.
49. Boyd RN, Graham JEA, Nattrass GR, Graham HK. Medium-term response characterisation and risk factor analysis of botulinum toxin type A in the management of spasticity in children with cerebral palsy. *Eur J Neurol*. 1999;6(SUPPL. 4):s37–45.
50. Wong V. Use of botulinum toxin injection in 17 children with spastic cerebral palsy. *Pediatr Neurol*. 1998;18(2):124–31.
51. Ubhi T, Bhakta BB, Ives HL, Allgar V, Roussounis SH. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child*. 2000;83(6):481–7.
52. Papadonikolakis AS, Vekris MD, Korompilias A V., Kostas JP, Ristanis SE, Soucacos PN. Botulinum A toxin for treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy: Gait analysis in 49 patients. *Acta Orthop Scand*. 2003;74(6):749–55.
53. Cheng CM, Chen JS, Patel RP. Unlabeled uses of botulinum toxins: A review, part 2. *Am J Heal Pharm*. 2006;63(3):225–32.
54. Sławek J, Klimont L. Functional improvement in cerebral palsy patients treated with botulinum toxin A injections - Preliminary results. *Eur J Neurol*. 2003;10(3):313–7.
56. Byrne R, Noritz G, Maitre NL; NCH Early Developmental Group. Implementation of Early Diagnosis and Intervention Guidelines for Cerebral Palsy in a High-Risk Infant Follow-Up Clinic. *Pediatr Neurol*. 2017 Nov;76:66-71. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.08.002. Epub 2017 Aug 30. PMID: 2898252
57. Petrović D, Bošnjak Nađ K, Tomašković M. Cerebralna paraliza i registar djece s cerebralnom paralizom. *Medicinski vjesnik* [Internet]. 2018 [pristupljeno 21.09.2022.];50((Suppl. 1)):56-58. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/200409>

