

Wat is het effect van een Botuline toxine A injectie in spieren van de onderste extremiteit op de spasticiteit van spieren gemeten met de MAS en op de loopsnelheid bij kinderen met spastische Cerebrale Parese?

Systematische literatuurstudie

Naam: Daphne de Vette, 1587574
Datum: 28-05-2014

Opleiding: Hogeschool Utrecht, Bachelor fysiotherapie
Begeleider: Inge de Vries-Lim

Abstract

Objective: To compare different researches on the effects of a Botulinum Toxin A (BTA) injection on the Modified Ashworth Scale (MAS) and on the walking speed in children with spastic Cerebral Palsy (CP).

Method: The studies were searched from the databases: PubMed, CINAHL, PEDro en Cochrane. To be included the articles have to research the effects on the MAS and/or walking speed in children ranged from 0-21 years old with spastic CP after an injection of BTA in the lower limbs. The methodological quality of the articles was assessed with the PEDro score for the Randomized Control Trials (RCT) and the pre-experimental studies were assessed by the scoring list as recommended by Tulder. A best-evidence synthesis was applied to both MAS and walking speed to measure the sizes of evidence.

Results: Eight studies were included (with a total of 255 researched children), this eight studies used the MAS as an outcome. Three out of eight were a RCT, one of additional methodological quality and two of good methodological quality. The other studies are pre-experimental studies, all of them of low methodological quality. Seven out of eight concluded a significant reduction in the MAS after treatment with a BTA injection. Out of the eight included studies, five studies, one RCT and four pre-experimental studies, which in addition to the MAS have also measured the walking speed. Three articles concluded a significant improvement.

Conclusion: After applying a best-evidence synthesis it seems like that there is little evidence for a BTA injection in muscles from the lower limbs gives a significant reduction of spasticity measured with the MAS and a significant improvement on the walking speed in children with spastic CP.

Keywords: Cerebral Palsy, Botulinum Toxin A, MAS and walking speed.

Samenvatting

Doelstelling: Het vergelijken van verschillende onderzoeken die de effecten hebben gemeten van een Botuline Toxine A (BTA) injectie op de Modified Ashworth Scale (MAS) en op de loopsnelheid bij kinderen met spastische Cerebrale Parese (CP).

Method: De studies zijn gezocht binnen de databanken: PubMed, CINAHL, PEDro en Cochrane. Om geïnccludeerd te worden onderzochten de studies het effect van een BTA injectie in de onderste extremiteit op de MAS en/of de loopsnelheid bij kinderen van 0-21 jaar met spastische CP. De methodologische kwaliteit van de artikelen werd beoordeeld met de PEDro score voor de Randomised control trials (RCT) en de scoringslijst zoals aanbevolen door Tulder voor de pre-experimentele studies. Een best-evidence synthese werd toegepast op zowel de MAS als op de loopsnelheid om de mate van bewijskracht te bepalen.

Resultaten: Acht studies werden geïnccludeerd (met een totaal van 255 onderzochte kinderen), deze acht studies gebruikten als uitkomstmaat de MAS. Drie van de acht betroffen een RCT, waarvan één van zeer goede methodologische kwaliteit en twee van goede methodologische kwaliteit. De overige studies zijn pre-experimentele studies, allemaal met een lage methodologische kwaliteit. Zeven van de acht studies concludeerden een significante vermindering van de uitkomst op de MAS na behandeling met een BTA injectie. Van de acht geïnccludeerde studies waren er vijf studies, één RCT en vier pre-experimentele studies, die naast het effect op de MAS ook het effect op de loopsnelheid hebben gemeten. Hiervan concludeerden drie studies

een significante verbetering.

Conclusie: Na toepassen van de best-evidence synthese lijkt er gering bewijs te zijn dat een BTA injectie in spieren van de onderste extremiteit zorgt voor een significante vermindering van de spasticiteit gemeten met de MAS en een significante verbetering op de loopsnelheid bij kinderen met spastische CP.

Trefwoorden: Cerebrale Parese, Botuline toxine A, MAS en loopsnelheid.

Inleiding

Cerebrale Parese (CP) betekent letterlijk vertaald hersenverlamming. Het is een neurologische aandoening waardoor er blijvende schade is aan de hersenen. Dit zorgt voor een verminderde ontwikkeling van de houding en bewegingen van het kind (Rosenbaum, Paneth, Leviton, Goldstein, & Bax, 2007).

De prevalentie van CP in West Europese landen is ongeveer 2 tot 2,5 op de 1000 levend pasgeborene. Hiervan wordt 85-90% gediagnosticeerd voor, tijdens, of kort na de bevalling, tot de eerste 28 dagen na de bevalling (Cans, 2007; Stanley, Blair, & Alberman, 2000). In 70-90% van de gevallen van CP ontwikkelt CP zich tijdens de zwangerschap (Himmelman, Hagberg, Wiklund, Eek, & Uvebrant, 2007; Palmer, 2004).

Er is geen bovengrens in leeftijd voor het diagnosticeren van CP, maar in de praktijk vindt dit altijd plaats voordat het kind 2-3 jaar oud is. Dit komt doordat de verstoring die CP veroorzaakt, plaats vindt voordat de betrokken functies ontwikkeld zijn, zoals bijvoorbeeld lopen (Rosenbaum et al., 2007).

Er zijn verschillende risicofactoren gevonden voor het ontstaan van CP, sommige spelen een rol tijdens de zwangerschap, andere tijdens de geboorte of erna. Risicofactoren tijdens de zwangerschap zijn onder andere: vaginale bloedingen van de moeder, aangeboren afwijkingen of misvormingen in hersenstructuren (Dzienkowski, Smith, Dillow, & Yucha, 1996; Myers & Shapiro, 1999; Noetzel & Miller, 1998; Radeka, Taylor, J., Taylor, S., Wheeler, & Griffin, 1996). Risicofactoren tijdens de geboorte zijn onder andere: vroeggeboorte, verstikking of een vertraagd begin van de ademhaling (Griffin, 1979; Myers & Shapiro, 1999). Na de geboorte zijn er onder andere nog de risicofactoren zoals: een hoofdtrauma of infecties van het centrale zenuwstelsel (Bax, 1997; Dunn-Wasiwucz et al., 2000; Dzienkowski, Smith, Dillow, & Yucha, 1996; Myers & Shapiro, 1999; O'Shea & Dammann, 2000; Radeka, Taylor, J., Taylor, S., Wheeler, & Griffin, 1996; Wheeler & Rennie, 2000). Zie voor het volledige overzicht van de risicofactoren tabel 1.

De hersenbeschadiging bij CP kan ervoor zorgen dat de hersenen onder andere niet meer in staat zijn om: de tonus en de kracht waarmee spieren werken te reguleren en de geleiding in bewegingen aan te sturen (Delgado & Combes, 1999; Miller & Clark, 1998; Taft, 1999).

CP wordt ingedeeld in drie vormen: het spastische type (93% van de kinderen met CP), dyskinetische type (5% van de kinderen met CP) en het atactische type (2% van de kinderen met CP) (The Northern Ireland Cerebral Palsy Register, 2009). Om te beoordelen welke vorm van CP het kind heeft, kan gekeken worden naar verschillende symptomen. In tabel 2 staan de symptomen behorend bij de verschillende vormen van CP vermeldt.

In dit artikel wordt alleen ingegaan op de spastische vorm van CP. Spastische CP kan zowel bilateraal als unilateraal voorkomen. Bilateraal wil zeggen dat beide zijden van het lichaam aangedaan zijn. Unilateraal wil zeggen dat één zijde van het lichaam aangedaan is (Cans, 2007).

De meest gebruikte definitie voor spasticiteit is die van Lance (1980) "Spasticiteit is een stoornis in de motoriek waarbij er een snelheidsafhankelijke toename is van de rekreflex van spieren op basis van verhoogde prikkelbaarheid van de rekreflex en waarbij de spasticiteit een onderdeel is van een bovenste motorneuron syndroom."

Tabel 1, Risicofactoren Cerebrale Parese

Prenataal (voor de geboorte)	Perinataal (rond de geboorte, 28 ^e zwangerschapsweek – 8 dagen na geboorte)	Postnataal (na de geboorte, > 8 dagen na de geboorte)
Aangeboren afwijkingen	Vroeggeboorte (<32 weken)	Hoofdtrauma
Vaginale bloedingen van moeder	Verstikking/hypoxie	Neonatale convulsies (epilepsie aanvallen 1-28 dagen na geboorte)
Blootstelling aan straling	Stuitligging	Gifstoffen
Gifstoffen uit het milieu	Sepsis/centraal zenuwstelsel infectie	Centraal zenuwstelsel infecties (meningitis/encefalitis)
Genetische afwijkingen	Ischemie (foetale bradycardie)	
Groeivertraging in de baarmoeder	Placenta complicaties	
Infecties	Chorioamnionitis (infectie van placenta/weefsels en vruchtwater)	
Voedingstekorten	Kenicterus (een te hoog bilirubinegehalte bij de baby)	
Meerlingen	Verstoring elektrolytenbalans	
Vroeggeboorte	Hersenbloeding	
Laag geboortegewicht	Vertraagd begin van ademhaling	
Afwijkingen in bloedtoevoer naar de hersenen	Koorts bij moeder tijdens bevalling	
Misvormingen van hersenstructuren		
Hoge bloeddruk in combinatie met eiwit plassen		

(Bax, 1997; Dunn-Wasiwucz et al., 2000; Dzienkowski, Smith, Dillow, & Yucha, 1996; Griffin, 1979; Myers & Shapiro, 1999; Noetzel & Miller, 1998; O'Shea & Dammann, 2000; Radeka, Taylor, J., Taylor, S., Wheeler, & Griffin, 1996; Wheeler & Rennie, 2000).

Tabel 2, Symptomen drie typen CP

Spastische CP <i>Aanwezigheid van 2 van de volgende 3 symptomen</i>	Atactische CP <i>Aanwezigheid van beide symptomen</i>	Dyskinetische CP <i>Aanwezigheid van beide symptomen</i>
Afwijkend patroon van houding en/of beweging	Afwijkend patroon van houding en/of beweging	Afwijkend patroon van houding en/of beweging
Verhoogde tonus (niet noodzakelijk constant)	Verlies van ordelijke spiercoördinatie, zodat bewegingen met abnormale kracht, ritme en nauwkeurigheid gezien worden	Onvrijwillige, ongecontroleerde, terugkerende, en/of stereotype bewegingen
Pathologische reflexen (hyperreflexie en / of piramidale tekens zoals bijv. Babinski)		

(Cans, 2007)

De spasticiteit bij kinderen met de spastische vorm van CP kan ervoor zorgen dat er minder sarcomeren worden aangemaakt, hierdoor stijgt de stijfheid in de spastische spier (Fridén & Lieber, 2003; Rose & McGill, 1998; Farmer & James, 2001; Ziv, Blackburn, Rang, & Koreska, 1984). Deze stijfheid kan zorgen voor een afgenomen Range Of Motion (ROM), ook wel bewegingsuitslag. Er is weinig bekend over wat de invloed van deze verminderde ROM is op de functionele motorische functies (bijvoorbeeld lopen) bij kinderen met CP (Bartlett & Palisano, 2002). De aanpassingen in de spier (de vermindering in sarcomeren) kunnen op den duur

tot contracturen leiden in de spastische spier (Farmer & James, 2001; Fridén & Lieber, 2003; Rose & McGill, 1998; Ziv, Blackburn, Rang, & Koreska, 1984).

De spasticiteit kan beperkingen geven in de grove motoriek. Naast deze beperking kunnen kinderen last hebben van een verstoring van: gevoel, waarneming, cognitie, communicatie en gedrag. Sommige kinderen hebben ook te maken met epilepsie (Rosenbaum et al., 2007).

80% van de kinderen met CP ervaart problemen met lopen als gevolg van de spasticiteit in de onderste extremiteit (Gage, 1991). Kinderen met CP kunnen last hebben van spasticiteit van de kuitspier waardoor het maken van een volledige heelstrike niet mogelijk is, hierdoor is het looppatroon afwijkend (Gage, 1991). Ook Russel, Brennet, Sheth & Abel (2011) concludeerden uit onderzoek dat kinderen met spastische CP niet altijd een volledige heelstrike kunnen maken. Uit dat onderzoek blijkt dat er nog meer verschillen zijn in looppatroon tussen goed ontwikkelde kinderen en kinderen met CP. Namelijk dat kinderen met CP vaak kortere passen maken, een lagere loopsnelheid - en een verminderde range of motion van de enkel hebben (Russel, Brennett, Sheth, & Abel, 2011).

Er zijn verschillende behandelopties beschikbaar voor kinderen met CP. Degene die zich richten op het verminderen van tonus/spasticiteit zijn:

- Fysiotherapie: dit speelt een belangrijke rol in de behandeling van kinderen met CP (Franki et al., 2012).

Behandelopties van fysiotherapie zijn: rekken, massage, kracht training, elektrische stimulatie, belaste oefeningen, therapie gericht op balans, conditietraining en tot slot looptraining (Bovend'Eerd et al., 2008; Buurke et al., 2008; Franki et al., 2012; Kollen et al., 1995; Kroon et al., 2002; Peppen et al., 2004; Popovic et al., 2003; Ring et al., 2005; Shumway-cook et al., 2007; Sonde, Kalimo, Fernaeus, & Vjitanen, 2000; Yozbatiran et al., 2006;).

- Orthesiologie: het gebruik van orthesen. Een orthese is een extern aangebracht(e) hulpmiddel/voorziening en wordt gebruikt om structurele en functionele afwijkingen aan het bewegingsapparaat te compenseren (De Pisi, 2006; Fatone, 2008; Lima, 1990; Rogers & Bilt, 1990; Ward, 2002).

- Orale medicatie: een behandelmogelijkheid om spasticiteit te verminderen door middel van medicijnen. De meest gebruikten zijn Baclofen en Tizanidine. Deze middelen grijpen aan op centraal niveau en hebben een spierverslappende werking (Kamen et al., 2008).

- Baclofenpomp: naast de orale medicatie kan Baclofen ook toegediend worden middels een pomp. Deze pomp wordt onder de huid geplaatst en geeft Baclofen af aan het ruggenmerg. Baclofen is een effectief middel maar het heeft een aantal bijwerkingen, zoals slaperigheid en gegeneraliseerde spierzwakte (Diamond, 1996; Francisco, & Boake, 2003; Horn, Yablon, & Stokic, 2005; Rémy-Néris, Tiffreau, Boulland, & Bussel, 2003).

- Operaties: er zijn verschillende soorten operaties, zoals neurochirurgische operaties (Albright, 1992; Laitinen, Nilsson & Fugl-Meye, 1983; Park T. S. & Owen, 1992; Park T. S. et al., 1994; Peacock & Eastman, 1981) en orthopedische operaties (Keenan, 1988; Koman, Smith, & Shilt, 2004; Piazza, Adamson, Sanders, & Sharkey, 2001; Tafti, Cramer, & Gupta, 2008). Een voorbeeld van een neurochirurgische operatie is rhizotomie, een operatietechniek waarbij de zenuwwortel met een speciale naald verwarmd wordt waardoor de pijnprikkels tijdelijk niet worden doorgestuurd naar armen/benen (Park T. S. & Owen, 1992; Park T. S. et al., 1994; Peacock & Eastman, 1981). Onder de orthopedische operaties vallen onder andere het verlengen van spieren, herstellen van misvormingen in botten en het vervangen van onstabiele gewrichten (Koman et al., 2004).

- Hippotherapie: een therapie die gebruikt wordt om middels de bewegingen van een paard, houding, balans en algemene functie te verbeteren van patiënten met CP (Strauss, 1995). Daarnaast speelt hippotherapie ook een rol in het verlagen van spiertonus (Kunzle, Steinlin-Egli, & Yasikoff, 1994; Lechner et al., 2003; Rommel, Peterson, & Rommel, 1996; Strauß, 2007; Watakabe et al., 2003).

- Perifere invasieve neuromodulatie: zijn middelen die worden toegediend door middel van een injectie. Met deze behandelopties kan lokaal behandeld worden en wordt om deze reden veel toegepast bij segmentale spasticiteit (Naumann et al., 2006). Fenol en Botuline Toxine A (BTA) zijn de meest gebruikte vormen (Carda et al., 2004; Wissel et al., 2009). Fenol zorgt voor een blokkade van de zenuw. Het nadeel hiervan is dat dit kan leiden tot een verminderde sensoriek (Botte, Abrams, & Bodinefowler, 1995).

BTA is een gerichte antispasticiteit die geïnjecteerd wordt in de betreffende spier, waarbij geen vermindering in sensoriek wordt waargenomen (Neville, 1994). Bijwerkingen die gesignaleerd zijn na een BTA injectie bij kinderen met CP waren onder andere: lokale pijn, verminderde kracht, onstabiel lopen (Wang, & Gao, 2008), slikproblemen en benauwdheid (Copeland et al., 2014). Al deze bijwerkingen kwamen bij een zeer beperkt aantal kinderen voor.

BTA is de meest krachtige biologische neurotoxine en zorgt voor het remmen van de afgifte van acetylcholine van de presynaptische zenuw bij de neuromusculaire verbinding. Dit zorgt voor een functionele chemodenervatie voor ongeveer 3 maanden (M'unchau & Bhatia, 2000). Door deze chemodenervatie relaxeert de spier, dat weer zorgt voor een vermindering van de spasticiteit en tonus van de geïnjecteerde spier, ook ongeveer 8-12 weken na het plaatsen van de injectie (Gracies, 2004). Als gevolg van de vermindering in spasticiteit neemt de pijn af en de functionaliteit toe bij patiënten met CP (Albayere-Herna'ndez, Rodri'guez, & Idrovo, 2009).

Een BTA injectie moet niet worden beschouwd als een geïsoleerde behandeling maar dient gecombineerd te worden (Molenaers, Fagard, Campenhout, & Desloovere, 2013). Leach (1997) en Molenaers (1999) concludeerden in een onderzoek dat het van groot belang lijkt te zijn om een BTA injectie te combineren met een revalidatieprogramma (met name gericht op het rekken van de agonisten, krachttraining van de antagonist en loopoefeningen) om het effect van een BTA injectie te optimaliseren bij kinderen met CP (Leach, 1997; Molenaers, 1999). Ook Giovannelli, Borriello, Castri, Prosperini, & Pozzilli (2007) suggereren naar aanleiding van onderzoek dat een BTA injectie in combinatie met fysiotherapie een algemene reactie op BTA kan verbeteren. Dit onderzoek is uitgevoerd om middels de MAS de effecten op spasticiteit te beoordelen bij patiënten met Multiple Sclerose.

Naast het optimaliseren van het effect van een BTA injectie wordt ook de duur van de effecten van een BTA injectie voornamelijk bepaald door de voor- en nabehandeling bij kinderen met CP. Deze voor- en nabehandeling kan bestaan uit onder andere: fysiotherapie, het gebruik van een orthese of fixaties. Deze nazorg behandelingen hebben een significante invloed op het resultaat van een BTA injectie (Molenaers, Fagard, Campenhout, & Desloovere, 2013).

De fysiotherapiebehandeling die na de BTA injectie gegeven dient te worden, moet uit de volgende onderdelen bestaan: functionele krachttraining, functionele oefentherapie en het onderhouden van de ROM (Dallmeijer, Schasfoort, Viola, Rameckers, & Becher, 2010).

Om te kijken wat het functionele effect is van een BTA injectie bij kinderen met spastische CP kan gekeken worden naar het looppatroon. Een goede maat voor het meten van het functionele looppatroon is de loopsnelheid. Zo geeft Friedman (1990) aan dat een snelheid van 0,15 m/s de grenswaarde is voor de zelfstandige loopvaardigheid.

Weinig studies hebben onderzocht wat de relatie is tussen spasticiteitsvermindering en motorisch functionele status. Wel hebben Ross & Engsborg (2007) onderzoek gedaan naar de relatie tussen spasticiteit en loopsnelheid bij kinderen met spastische CP. Uit de resultaten blijkt dat hier geen relatie tussen is.

In dit artikel worden verschillende studies met elkaar vergeleken, welke onderzocht hebben wat het effect van Botuline toxine A is op de spasticiteit van spieren en op de loopsnelheid bij kinderen met Cerebrale Parese. De vraagstelling luidt als volgt: Wat is het effect van een Botuline toxine A injectie in spieren van de onderste extremiteit op de spasticiteit van spieren gemeten met de MAS en op de loopsnelheid bij kinderen met spastische Cerebrale Parese?

Methode

Zoekstrategie

In deze literatuurstudie worden verschillende studies met elkaar vergeleken om een uitspraak te kunnen doen over het effect van een BTA injectie in spieren van de onderste extremiteit op spasticiteit en op loopsnelheid bij kinderen met spastische CP.

De artikelen zijn gezocht binnen de databanken: PubMed, CINAHL, PEDro en Cochrane. In de databanken is gezocht met de volgende zoektermen en combinaties hiervan: Cerebral Palsy, gait, treatment, intervention, physical therapy, walking, Botulinum toxin, MAS, spasticity, speed, walking speed en velocity.

Inclusiecriteria

Studies werden geïnccludeerd als: 1) de studie gaat over kinderen met CP (0-21 jaar), 2) alleen de spastische CP vorm werd onderzocht, 3) de interventie een Botuline toxine A injectie was, 4) het effect van BTA gemeten is met de Modified Ashworth Scale (MAS)¹ en/of de loopsnelheid, 5) de BTA werd geïnjecteerd in spieren van de onderste extremiteit, 6) het artikel fulltext online verkrijgbaar is en 7) het artikel in het Engels- of Nederlandstalig verkrijgbaar is.

Exclusiecriteria

Studies werden geëxcludeerd als: 1) het een single case studie betrof (N=1).

Methodologische kwaliteit

Om de kwaliteit van de geïnccludeerde studies te beoordelen is gebruik gemaakt van verschillende scoringsschalen. De PEDro score is gebruikt voor het beoordelen van de kwaliteit van de geïnccludeerde RCT's. PEDro staat voor Physiotherapy Evidence Database. De PEDro score meet de kwaliteit van Randomised Control Trials (RCT's). Zie voor de punten van de PEDro score tabel 3 (<http://www.pedro.org.au>). Een score van 9-10 wordt beoordeeld als zeer goede kwaliteit, 6-8 een goede kwaliteit, 4-5 een redelijke kwaliteit en 0-3 als een slechte kwaliteit.

Daarnaast is er nog de Methodological scoringlist zoals aanbevolen door Tulder gebruikt voor het beoordelen van de pre-experimentele studies, zie tabel 4 voor de criteria behorend bij de scoringslijst zoals aanbevolen door Tulder (Tulder, Assendelft, Koes, & Bouter, 1997). Studies worden van voldoende kwaliteit beschouwd wanneer er aan ten minste zes criteria voor interne validiteit, drie beschrijvende criteria, en één statisch criterium wordt voldaan.

Verwerking kenmerken en resultaten

De kenmerken van de studies, zoals aantal deelnemers, interventies, meetmomenten en meetinstrumenten werden bekeken en met elkaar vergeleken. De resultaten werden bepaald door de significante resultaten die in de verschillende studies gevonden werden met elkaar te vergelijken. Tot slot werd een best-evidence synthese toegepast om de mate van bewijskracht te bepalen van een bepaalde interventie op een uitkomstmaat (Tulder et al., 1997). De best-evidence synthese werd toegepast voor zowel de uitkomsten op de MAS als op de loopsnelheid. De criteria van de best-evidence synthese zijn terug te vinden in tabel 5.

¹ Modified Ashworth scale, een meetinstrument dat gebruikt kan worden om de passieve tonus manueel te onderzoeken en daarmee een uitspraak kan doen op de passieve weerstand van onderzochte spieren. De MAS is een zespuntsschaal die is afgeleid van de Ashworth scale, een vijf puntsschaal (Bohannon & Smith, 1987). De MAS is een evaluatief instrument. Ook wordt de MAS veel gebruikt om de mate van spasticiteit te meten, maar de validiteit voor het meten van spasticiteit met deze schaal is een onderwerp van twijfel (Bakheit, Maynard, Curnow, Hudson, & Kodapala, 2003).

De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid van de MAS is matig tot goed bij kinderen met CP, de ICC waarden liggen tussen 0,61-0,87. De intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid is slecht tot goed, met ICC waarden van tussen de 0,36-0,83.

Tabel 3, PEDro-schaal

1.	Zijn de in- en exclusiecriteria duidelijk beschreven? Ja/nee ²	
2.	Zijn de patiënten random toegewezen aan de groepen?	0 / 1
3.	Is de blinderingsprocedure van de randomisatie gewaarborgd (concealed allocation)?	0 / 1
4.	Zijn de groepen wat betreft de belangrijkste prognostische indicatoren vergelijkbaar?	0 / 1
5.	Zijn de patiënten geblindeerd?	0 / 1
6.	Zijn de therapeuten geblindeerd?	0 / 1
7.	Zijn de beoordelaars geblindeerd voor ten minste 1 primaire uitkomstmaat?	0 / 1
8.	Wordt er ten minste 1 primaire uitkomstmaat gemeten bij >85% van de geïnccludeerde patiënten?	0 / 1
9.	Ontvingen alle patiënten de toegewezen experimentele of controlebehandeling of is er een intention to treat analyse ³ uitgevoerd?	0 / 1
10.	Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat de statistische vergelijkbaarheid tussen de groepen gerapporteerd?	0 / 1
11.	Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat zowel puntschattingen als spreidingsmaten gepresenteerd?	0 / 1
	Somscore	

(Maher, 2003)

² NB: Dit item telt niet mee voor de totaal score

³ Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen worden betrokken in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. Op deze wijze wordt de kans op vertekening van de resultaten verkleind.

Tabel 4, Methodologische scoringslijst zoals aanbevolen door Tulder

Patient selection	
a. Were the eligibility criteria specified?	Yes/No/Don't know
b. Treatment allocation	
1) Was a method of randomization performed?	Yes/No/Don't know
2) Was the treatment allocation concealed?	Yes/No/Don't know
c. Were the groups similar at baseline regarding the most important prognostic indicators?	Yes/No/Don't know
Interventions	
d. Were the index and control interventions explicitly described?	Yes/No/Don't know
e. Was the care provider blinded to the intervention?	Yes/No/Don't know
f. Were co-interventions avoided or comparable?	Yes/No/Don't know
g. Was the compliance acceptable in all groups?	Yes/No/Don't know
h. Was the patient blinded to the intervention?	Yes/No/Don't know
Outcome measurement	
i. Was the outcome assessor blinded to the intervention?	Yes/No/Don't know
j. Were the outcome measures relevant?	Yes/No/Don't know
k. Were adverse effects described?	Yes/No/Don't know
l. Was the withdrawal/drop-out rate described and acceptable?	Yes/No/Don't know
m. Timing follow-up measurements	
1) Was a short-term follow-up measurement performed?	Yes/No/Don't know
2) Was a long-term follow-up measurement performed?	Yes/No/Don't know
n. Was the timing of the outcome assessment in both groups comparable?	Yes/No/Don't know
Statistics	
o. Was the sample size for each group described?	Yes/No/Don't know
p. Did the analysis include an intention-to-treat analysis?	Yes/No/Don't know
q. Were point estimates and measures of variability presented for the primary outcome measures?	Yes/No/Don't know

Internal validity criteria: b, e, f, g, h, i, j, l, n, p.

Descriptive criteria: a, c, d, k, m.

Statistical criteria: o, q.

(Tulder, Assendelft, Koes, & Bouter, 1997)

Tabel 5, Best-evidence synthese

Sterk bewijs	Gebaseerd op statistisch significante resultaten gemeten in ≥ 4 RCT's van hoge kwaliteit
Matig bewijs	Gebaseerd op statistisch significante resultaten gemeten in ≥ 2 RCT's van hoge kwaliteit en ≥ 1 RCT van lage kwaliteit of ≥ 1 CCT van hoge kwaliteit
Gering bewijs	Gebaseerd op statistisch significante resultaten gemeten in ≥ 1 RCT van hoge kwaliteit of ≥ 2 CCT's van hoge kwaliteit (in afwezigheid van RCT's van hoge kwaliteit)
Aanwijzingen	Gebaseerd op statistisch significante resultaten gemeten in ≥ 1 CCT van hoge kwaliteit of RCT van lage kwaliteit of ≥ 2 studies van niet-experimentele aard met voldoende kwaliteit
Geen of onvoldoende bewijs	In die gevallen waarin de resultaten van de geïnccludeerde studies niet voldoen aan de bovengenoemde niveaus van bewijskracht, of in die gevallen waarin conflicterende resultaten aanwezig zijn tussen RCT's en CCT's, of in die gevallen waarin geen enkele studie geïnccludeerd kon worden
	Aan de hand van de PEDRO-schaal kun je RCT's en CCT's classificeren als hoge kwaliteit (≥ 4 punten) en als lage kwaliteit (≤ 3 punten). Indien het aantal studies dat bewijs aantoont minder dan 50% bedraagt van het totale aantal gevonden studies in dezelfde categorie van methodologische kwaliteit en studiedesign (RCT, CCT of pre-experimentele studie) wordt het resultaat als 'geen bewijs' geclassificeerd.

(Tulder et al., 1997)

Resultaten

Zoekresultaten

Begonnen is met de zoekterm “Cerebral Palsy”. Deze zoekterm leverde in verschillende databanken meer dan 1000 resultaten op, oplopend tot 20.000 resultaten. Om de resultaten te beperken en meer gericht te zoeken, is gewerkt met combinaties zoals: “Cerebral Palsy AND Botulinum toxin”, “Cerebral Palsy AND botulinum toxin AND spasticity”. Bij deze laatste combinatie bleven nog 679 artikelen over, hiervan waren er 195 artikelen niet online beschikbaar waardoor deze afgevalen zijn. Vervolgens is gekeken of de studies BTA als hoofdinterventie gebruikten en of de BTA injectie werd aangebracht in de onderste extremiteit. In 402 studies werd dat niet gedaan waardoor er nog 82 studies overbleven. Deze 82 studies zijn beoordeeld op titel en samenvatting, 11 hiervan leken na deze beoordeling nog geschikt maar drie studies bleken geen gebruik te maken van de MAS en/of loopsnelheid als uitkomstmaat. Uiteindelijk zijn er acht studies geïncludeerd welke aan alle inclusiecriteria voldeden. Alle acht de studies hebben de MAS als uitkomstmaat gebruikt en vijf van deze studies hebben daarnaast ook het effect op de loopsnelheid beoordeeld. Voor de volledige weergave van de zoekresultaten zie figuur 1.

Drie van de acht geïncludeerde studies betroffen een RCT, de overige vijf betroffen een pre-experimentele studie. Van de vijf studies welke ook het effect op de loopsnelheid hebben beoordeeld betrof er één een RCT en vier pre-experimentele studies. De algemene kenmerken van de onderzoeken met betrekking tot de kenmerken en aantal van de deelnemende kinderen van zowel interventie- als controlegroep, de interventie, de meetmomenten, de meetinstrumenten en de effecten zijn weergegeven in tabel 6.

Methodologische kwaliteit van de artikelen

Van de RCT's was er één van zeer goede kwaliteit (Bjornson et al., 2007) en twee RCT's werden beoordeeld als goed (Ibrahim, Hawamdeh, & Al-Qudah, 2007; Love et al., 2001).

De pre-experimentele studies zijn alle vijf van lage methodologische kwaliteit (Balaban, Tok, Tan, & Matthews, 2012; Balbaloglu, Basaran, & Ayoglu, 2011; Camargo et al., 2009; Hesse, Brandl-Hesse, Seidel, Doll, & Gregoric, 2000; Misra, Kumara, Biswas, & Das, 2010). Het volledige overzicht van de uitkomsten van de methodologische kwaliteit van alle artikelen is terug te vinden in tabel 6.

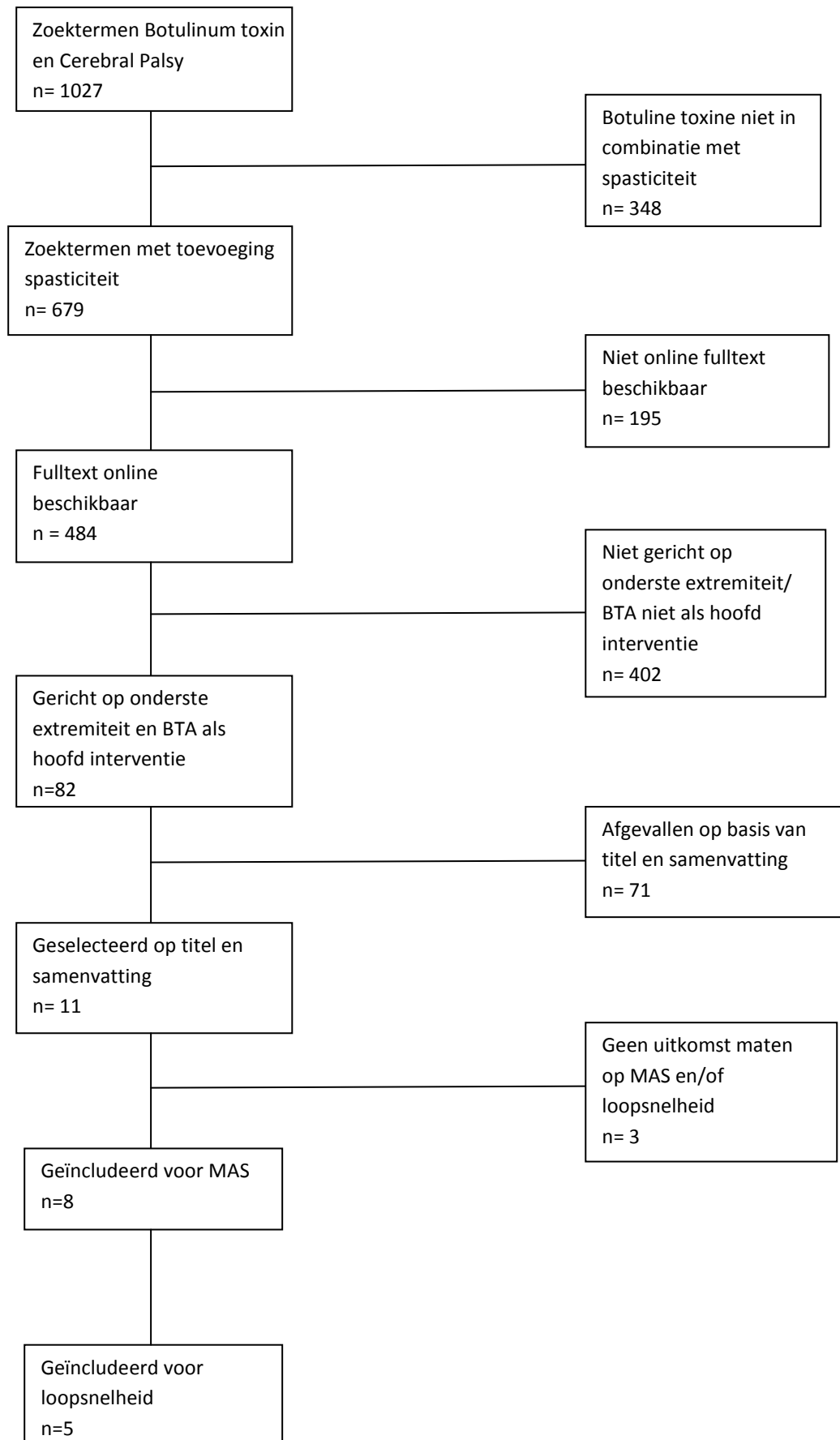
Resultaten uit de artikelen

In de acht onderzoeken werden in totaal 255 kinderen onderzocht, waarvan er 199 een BTA injectie hebben gehad. Per studie werden tussen de 16 en 60 kinderen onderzocht. In alle onderzoeken werd op één moment geïnjecteerd en werd hierna geëvalueerd. Met uitzondering van Ibrahim et al. (2007), zij onderzochten het effect na drie verschillende momenten van injecteren van een BTA injectie en begonnen met evalueren na de laatste injectie.

Vijf van de acht studies combineerden de BTA injectie met fysiotherapie behandelingen (Balbaloglu et al., 2011; Bjornson et al., 2007; Camargo et al., 2009; Ibrahim et al., 2007; Love et al., 2001) en de kinderen in de overige drie studies kregen enkel (een) BTA injectie(s) (Balaban et al., 2012; Hesse et al., 2000; Misra et al., 2010).

In de studies werden verschillende spieren geïnjecteerd. Sommige onderzoeken deden vooraf een klinische test om te beslissen in welke spier de BTA injectie geplaatst moest worden (Camargo et al., 2009; Love et al., 2001; Hesse et al., 2000). In andere onderzoeken werd alleen de gastrocnemius geïnjecteerd (Balaban et al., 2012; Bjornson et al., 2007). Het onderzoek van Misra et al. (2010) besloot op basis van het looppatroon in welke spier zij een BTA injectie plaatsten. Ibrahim et al. (2007) verdeelden de kinderen gerandomiseerd over vier verschillende groepen. Hiervan kreeg één groep de injectie in de gastrocnemius, één groep in de adductoren, één groep in beide spieren en de laatste groep, de controle groep, kreeg geen BTA injectie. Bij het onderzoek van Balbaloglu et al. (2011) werd één of een combinatie van verschillende spieren geïnjecteerd. Voor het totale overzicht met geïnjecteerde spieren zie tabel 6.

Figuur 1, Zoekresultaten



Effect van een BTA injectie op de MAS

In alle acht de studies werd het effect van Botuline toxine A gemeten bij kinderen met spastische CP. De effecten werden beoordeeld met verschillende uitkomstmaten. Bij alle geïncludeerde studies was de MAS (één van) de uitkomstma(a)t(en). In zeven van de acht studies werd een significante verbetering geconcludeerd van de uitkomsten op de MAS na behandeling met een BTA injectie. Dit significante verschil werd binnen de interventiegroep, voor- en na de injectie gemeten (Balaban et al., 2012; Balbaloglu et al., 2011; Camargo et al., 2009; Hesse et al., 2000; Ibrahim et al., 2007; Love et al., 2001; Misra et al., 2010).

In één onderzoek werd geen significante verbetering op de MAS gevonden na het injecteren van BTA. Dit betrof een RCT van zeer goede kwaliteit (Bjornson et al., 2007). In twee RCT's van goede kwaliteit werd een significant verschil gemeten op de MAS na een BTA injectie (Ibrahim et al., 2007; Love et al., 2001). Alle drie de RCT's verrichtten metingen tot 6 maanden na de (laatste) injectie.

Er zijn vijf pre-experimentele studies, waarvan er vier geen controle groep (Balbaloglu et al., 2011; Camargo et al., 2009; Hesse et al., 2000; Misra et al., 2010) en één een controlegroep bestaande uit kinderen zonder CP (Balaban et al., 2012) hadden, welke allemaal een significante vermindering hebben aangetoond op de MAS;.

Bjornson et al. (2007) & Camargo et al. (2009) maakten gebruik van de Ashworth Score (AS) in plaats van de MAS. De MAS is een afgeleide test van de AS, waarbij een extra punt op de scoringsschaal is toegevoegd. De uitvoering van de test is hetzelfde.

Met behulp van de best-evidence synthese kan worden gezegd dat er een gering bewijs is dat een injectie BTA zorgt voor een significante vermindering van de spasticiteit gemeten met de MAS op de onderste extremiteit bij kinderen met spastische CP.

Effect van een BTA injectie op de loopsnelheid

In vijf onderzoeken werd het effect van een BTA injectie op de loopsnelheid beoordeeld. Drie van de vijf studies concludeerden een significante verbetering op de loopsnelheid (Balbaloglu et al., 2011; Camargo et al., 2009; Ibrahim et al., 2007). Één van deze studies betrof een RCT van goede kwaliteit (Ibrahim et al., 2007) de andere studies welke een significante verbetering op de loopsnelheid aantoonden betroffen beide pre-experimentele studies van lage kwaliteit (Balbaloglu et al., 2011; Camargo et al., 2009). De twee overige pre-experimentele studies van lage kwaliteit toonden geen significante verbetering aan op de loopsnelheid na een BTA injectie (Balaban et al., 2012; Hesse et al., 2000).

Op basis van de uitkomsten, rekening houdend met de kwaliteit van de artikelen, kan aan de hand van de best-evidence synthese worden gezegd dat er ook op de loopsnelheid een gering bewijs is dat een injectie BTA zorgt voor een significante verbetering.

Tabel 6, Kenmerken van geïncludeerde artikelen

Auteur (jaar)	Soort artikel	Deelnemers	Interventie	Meetmomenten, aantal weken na injectie	Meetinstrument(en)	Effect	Uitkomsten scoringslijsten methodologische kwaliteit
Balaban et al. (2012)	Pre-experimentele studie	<u>Onderzoeksgroep:</u> Kinderen, 9-13 jaar met spastisch hemi-/diplegische CP. N=16 <u>Controlegroep:</u> Kinderen zonder CP. N=13	<u>Onderzoeksgroep:</u> BTA in gastrocnemius mediaal & lateraal. <u>Controlegroep:</u> -	8	MAS en Loopsnelheid	MAS: Week 8: 1.32 punten afgenomen (↑ s) Loopsnelheid: Week 8: 0.04 (onbekende meeteenheid) toegenomen (↑ ns)	Tulder: Int.: 2/11 Besch.: 4/6 Stat.: 1/2 Totaal: 7/19 Score: LK
Balbaloglu et al. (2011)	Pre-experimentele studie	<u>Onderzoeksgroep:</u> Kinderen 3-8 jaar. Spastisch hemi-/diplegische CP. N=16 <u>Controlegroep:</u> -	<u>Onderzoeksgroep:</u> BTA in Iliopsoas/mediolateral hamstrings/hip adductors/rectus femoris/gastrocnemius/soleus/tibialis posterior (één of combinative) + fysiotherapie <u>Controlegroep:</u> -	4, 12	MAS en Loopsnelheid	MAS: Week 4: 1.1 punten afgenomen (↑ s) Week 12: 0.8 punten afgenomen (↑ s) Loopsnelheid: Week 4: 6.8 (op 6 MWT) toegenomen (↑ s) Week 12: 4.2 (op 6 MWT) toegenomen (↑ s)	Tulder: Int.: 3/11 Besch.: 3/6 Stat.: 1/2 Totaal: 7/19 Score: LK
Bjornson et al. (2007)	RCT	<u>Onderzoeksgroep:</u> Kinderen, 3-12 jaar, Spastische diplegische CP. N=17	<u>Onderzoeksgroep:</u> BTA in beide zijde gastrocnemius mediaal en laterale kop + fysiotherapie	3, 8, 12, 24	AS	AS: Onbekende waarden (↓s)	PEDro: 9/10 Score: ZGK

		<u>Controlegroep:</u> Kinderen, 3-12 jaar, spastische diplegische CP. N=16	<u>Controlegroep:</u> Placebo injectie + fysiotherapie				
Camargo et al. (2009)	Pre-experimentele studie	<u>Onderzoeksgroep:</u> Kinderen 2-16 jaar, spastische diplegische CP met derformiteit in OE. N=20 <u>Controlegroep:</u> -	<u>Onderzoeksgroep:</u> BTA in gastrocnemius en soleus bij 20/20 en adductors bij 15/20 + fysiotherapie <u>Controlegroep:</u> -	4, 12 24	AS en Loopsnelheid	AS: Week 4: 0.4 punten afgenomen (↑ s) Week 12: onbekend Week 24: 0.45 punten afgenomen (↑ s) Loopsnelheid: Week 4: 7 (Sec./25 stappen) afgenomen (↑ s) Week 12: 5 (Sec./25 stappen) afgenomen (↑ s) Week 24: Onbekende waarden, te kleine groep.	Tulder: Int.: 3/11 Besch.: 5/6 Stat.: 1/2 Totaal: 9/19 Score: LK
Hesse et al. (2000)	Pre-experimentele studie	<u>Onderzoeksgroep:</u> Kinderen, 2-13 jaar spastische hemi- /diplegische CP. N=23 <u>Controlegroep:</u> -	<u>Onderzoeksgroep:</u> BTA in Hamstrings/biceps femoris/gastrocne mius <u>Controlegroep:</u> -	4	MAS	MAS: Week 4: 0.9 punten afgenomen (↑ s) Loopsnelheid: Week 4: Onbekende waarden (↓ ns)	Tulder: Int.: 3/11 Besch.: 3/6 Stat.: 1/2 Totaal: 7/19 Score: LK
Ibrahim et al. (2007)	RCT	<u>Onderzoeksgroep:</u> Kinderen 3-7 jaar, spastische hemiplegische CP. N=45	<u>Onderzoeksgroep:</u> BTA 3 injecties (3-4 maanden interval) in Gastrocnemius/add uctors. (één van	24	MAS en loopsnelheid	MAS: Week 24: Combinatiegroep 1.8 punten afgenomen (↑ s) Gastrocnemius of adductors 0.9	PEDro: 8/10 Score: GK

		<u>Controlegroep:</u> Kinderen 3-7 jaar, spastische hemiplegische CP. N=15	beide of combinatie) + fysiotherapie <u>Controlegroep:</u> Fysiotherapie			punten afgenomen (↑ s) Loopsnelheid: Week 24: 7 (stappen/min.) toegenomen (↑ s) alleen in combinatie (gastrocnemius en adductor) groep	
Love et al. (2001)	RCT	<u>Onderzoeksgroep:</u> Kinderen 3-13 jaar, spastisch hemiplegische CP. N= 12 <u>Controlegroep:</u> Kinderen 3-13 jaar, spastisch hemiplegische CP. N=12	<u>Onderzoeksgroep:</u> BTA in Gastrosoleus/tibiali s posterior. (adhv assessment bepaald) + fysiotherapie <u>Controle groep:</u> Fysiotherapie	4, 12,24	MAS	MAS: Week 12: 1.17 punten afgenomen (↑ s) Week 24: 0.54 punten afgenomen (↑ s)	PEDro: 6/10 Scoree: GK
Misra et al. (2010)	Pre- experimentele studie	<u>Onderzoeksgroep:</u> Kinderen 1-19 jaar spastisch CP N=50 <u>Controlegroep:</u> -	<u>Onderzoeksgroep:</u> BTA in gastrocnemius mediaal en lateraal, soleus, tibialis posterior, hamstring, adductor <u>Controlegroep:</u> -	3,6,12,16, 24	MAS	MAS: Week 3: 0.7 punten afgenomen (↑ s) Week 6: 0.5 punten afgenomen (↑ s) Week 12: 0.5 punten afgenomen (↑ s) Week 16: onbekend Week 24: onbekend	Tulder: Int.: 3/11 Besch.: 5/6 Stat.: 1/2 Totaal: 9/19 Score: LK

(N= aantal, ↓= verminderd, ↑= verbeterd, s= significant, ns= niet significant, int.= interne validiteit, besch.= beschrijvend criteria, stat.=statistisch criteria, GK= goede kwaliteit, ZGK= zeer goede kwaliteit, LK= lage kwaliteit, 6MWT= 6 minuten wandel test, sec.= seconde)

Discussie

Mate van bewijs

Uit de resultaten blijkt dat er op zowel de spasticiteit gemeten met de MAS als op de loopsnelheid een gering bewijs is dat deze significant verbeteren na een injectie met BTA in de onderste extremiteit bij kinderen met spastische CP. Aangezien er maar drie RCT's geïnccludeerd zijn kan er nooit sprake zijn van een sterk bewijs aan de hand van de best-evidence synthese. Zeven van de acht studies vinden wel een significante verbetering. Maar doordat het merendeel een pre-experimentele studie betreft, is het bewijs gering. Daarbij hebben alle vijf de pre-experimentele studies een lage methodologische kwaliteit, dit werd onder andere veroorzaakt doordat vier studies geen gebruik hebben gemaakt van een controle groep, alleen Balaban et al. (2012) maakten gebruik van een controle groep met kinderen zonder CP.

Verschillen tussen de onderzoeken

Er zijn veel onderlinge verschillen tussen de onderzoeken. Zo zijn er verschillen in meetmomenten, geïnjecteerde dosissen, combinatie-interventies, geïnjecteerde spieren, leeftijdscategorieën en de mate van spasticiteit. Hierdoor kunnen de studies niet goed met elkaar vergeleken worden. Deze verschillen worden hieronder kort toegelicht.

De significante verbetering die in de studies was aangetoond, was op verschillende momenten na injecteren gemeten. Sommige onderzoeken hadden één meetmoment (Balaban et al., 2012; Hesse et al., 2000), waar een andere studie vijf meetmomenten had tussen week 3 en week 24 na injecteren (Misra et al., 2010). De meeste studies hadden de eerste meting 3-4 weken na het injecteren (Balbaloglu et al., 2011; Bjornson et al., 2007; Camargo et al., 2009; Hesse et al., 2000; Love et al., 2001; Misra et al., 2010;). In vijf studies werd na zes maanden nog een effectmeting uitgevoerd (Bjornson et al., 2007; Camargo et al., 2009; Ibrahim et al., 2007; Love et al., 2001; Misra et al., 2010). Hoewel de resultaten van drie onderzoeken die geïnccludeerd waren voor dit artikel na 24 weken nog steeds een significante verbetering op de MAS lieten zien (Camargo et al., 2009; Ibrahim et al., 2007; Love et al., 2001; Misra et al., 2010;), vermeldde Gracies (2004) dat een BTA injectie zorgde voor verminderde spasticiteit en tonus van de geïnjecteerde spier maar 8 tot 12 weken na injecteren.

Naast het verschil in meetmomenten waren ook de interventies niet hetzelfde binnen de verschillende onderzoeken. De geïnjecteerde dosis van BTA en de combinatie-interventies waren verschillend. Dit kan invloed hebben gehad op de uitkomstmaten. Zo deden Wang & Gao (2008) onderzoek naar de verschillen in spasticiteitsvermindering bij het injecteren van verschillende dosissen BTA bij kinderen met CP. De resultaten van dit onderzoek lieten zien dat een hogere dosis BTA resulteerde in een langdurige vermindering van spasticiteit en verbetering van het looppatroon bij kinderen met CP. Zij hadden ook verschillende bijwerkingen geconstateerd. 15% had last van bijwerkingen zoals: lokale pijn (14%), verminderde kracht in het geïnjecteerde been (0,5%) en onstabiel lopen (0,5%). Er is geen significant verschil gezien tussen de groepen met een hoge - of lage dosis BTA.

De combinatie-interventies waren verschillend doordat sommige onderzoeken een BTA injectie gecombineerd hadden met fysiotherapie. Bij drie onderzoeken werd(en) alleen (één) BTA injectie(s) geplaatst (Balaban et al., 2012; Hesse et al., 2000; Misra et al., 2010). In vijf onderzoeken werd(en) (één) BTA injectie(s) in combinatie met een revalidatieprogramma/fysiotherapie gegeven (Balbaloglu et al., 2011; Bjornson et al., 2007; Camargo et al., 2009; Ibrahim et al., 2007; Love et al., 2001). Dit revalidatieprogramma was niet in alle onderzoeken gelijk. Zoals eerder genoemd concludeerden onder andere Leach (1997) en Molenaers (1999) dat het van groot belang lijkt te zijn om een BTA injectie te combineren met een revalidatieprogramma (met name gericht op rekken van de agonisten, krachttraining van de antagonist en loopoefeningen) om het effect van een BTA injectie te optimaliseren (Leach, 1997; Molenaers, 1999).

Ook werd niet in alle onderzoeken dezelfde spier geïnjecteerd. In de meeste onderzoeken werd de gastrocnemius geïnjecteerd, in sommige onderzoeken werd dit gedaan in combinatie met andere spieren. In andere studies werd op basis van de uitkomst van de klinische test bepaald welke spier(en) zij injecteerden.

Mogelijk had BTA een ander effect op de MAS en/of loopsnelheid wanneer er andere spieren werden geïnjecteerd.

De leeftijd van de deelnemende kinderen in de verschillende onderzoeken lag tussen de 1 en 19 jaar. Dit verschil kan invloed hebben gehad op de uitkomsten. Zo kunnen kinderen jonger dan 48 maanden betere resultaten vertonen, doordat de motorische patronen van zeer jonge kinderen meer ruimte bieden voor een betere ontwikkeling en herstel maar ook meer mogelijkheden hebben om de plasticiteit van het centrale zenuwstelsel te verhogen (Fazzi, Maraucci, Torrielli, Motta, & Lanzi, 2005). In alle onderzoeken, met uitzondering van Balaban et al. (2012) werden ook kinderen geïncludeerd jonger dan 48 maanden.

Fattal-Valevski et al. (2002) concludeerden in hun studie dat, een grotere mate van spasticiteit, de onmogelijkheid om zelfstandig te lopen en een laag motorisch functieniveau voorspellende waarden zijn voor een goede reactie op BTA. Camargo et al. (2009) vonden juist het tegenovergestelde, namelijk dat kinderen met een hoge mate van motorische beperkingen degenen zijn met de minste respons op BTA. In de onderzoeken die geïncludeerd werden was geen eenduidigheid over de mate van spasticiteit. Wel waren alle onderzoekspatiënten in staat om te lopen, ofwel zelfstandig, ofwel met hulp. Daarbij zijn ook zowel hemi- als diplegische kinderen geïncludeerd in de verschillende studies.

Relatie spasticiteit en loopsnelheid

Er kan geen goede uitspraak worden gedaan over de relatie tussen spasticiteit en loopsnelheid. Zoals eerder genoemd bleek uit de resultaten van het onderzoek van Ross & Engsberg (2007) dat er geen relatie was tussen spasticiteit en loopsnelheid. Maar uit de vijf onderzoeken die geïncludeerd werden voor dit artikel zijn er drie onderzoeken die zowel een verbetering op de MAS als op de loopsnelheid concludeerden, wat niet gelijk betekent dat spasticiteit invloed heeft op de loopsnelheid maar hier wel aanwijzingen toe geeft.

Beperkingen van deze literatuurstudie

Een beperking van dit artikel is dat één persoon naar studies heeft gezocht binnen vier verschillende databanken. Mogelijk hadden andere personen andere/meerdere studies toegevoegd of waren in andere databanken meer geschikte studies gevonden. Ook zijn er mogelijk MESH termen niet gebruikt waardoor niet alle artikelen naar voren zijn gekomen. Daarnaast zijn alleen de artikelen die online fulltext verkrijgbaar waren geïncludeerd, waardoor belangrijke artikelen gemist kunnen zijn.

Aanbevelingen

Om een goede uitspraak te kunnen doen over het effect van een BTA injectie is meer onderzoek nodig naar de effecten op functionele uitkomstmaten met betrekking tot het looppatroon. Er zijn veel factoren van belang voor het meten van het looppatroon van kinderen met CP. Zo speelt niet alleen loopsnelheid een rol maar onder andere ook stapgrootte, balans en stapbreedte. Daarnaast zal er meer onderzoek gedaan moeten worden naar de effecten van verschillende dosissen BTA, het verschil in meetmomenten, het aantal injecties, de bijwerkingen, de verschillende leeftijdscategorieën en de rol van fysiotherapie om het effect van een BTA injectie te optimaliseren en welke fysiotherapiebehandeling hier het meest geschikt voor is.

Conclusie

Er is gering bewijs dat een injectie BTA in spieren van de onderste extremiteit zorgt voor een significante vermindering van de spasticiteit gemeten met de MAS en een significante verbetering op de loopsnelheid bij kinderen met spastische CP. Echter, de onderzoeken verschilden wat betreft de spieren die werden geïnjecteerd, het moment van meten, de geïnjecteerde dosis, de combinatie-interventie en de leeftijdscategorie, waardoor ze niet goed met elkaar vergeleken konden worden.

Literatuur

- Albayere-Herna'ndez, C., & Rodri'guez, J. M. (2009). Safety of botulinum toxin type A among children with spasticity secondary to cerebral palsy: a systematic review of randomized clinical trials. *Clinical Rehabilitation*. 23: 394-407.
- Albright, A. L. (1992). Neurosurgical treatment of spasticity: selective posterior rhizotomy and intrathecal baclofen. *Stereotact funct neurosurg*. 58: 3-13.
- Bakheit, A. M., Maynard, V. A., Curnow, J., Hudson, N., Kodapala, S. (2003). The relation between Ashworth scale scores and the excitability of the alpha motor neurons in patients with post-stroke muscle spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 74(5): 646-8.
- Balaban, B., Tok, F., Tan, A. K., & Matthews, D. J. (2012, January). Botulinum toxin a treatment in children with cerebral palsy: its effects on walking and energy expenditure. *Am J Phys Med Rehabil*. 91(1):53-64.
- Balbaloglu, O., Basaran, A., & Ayoglu, H. (2011, January). Functional outcomes of multilevel botulinum toxin and comprehensive rehabilitation in cerebral palsy. *Journal of Child Neurology*. 26: 482.
- Bartlett, D. J., & Palisano, R. J. (2002). Physical therapists' perception of factors influencing the acquisition of motor abilities of children with cerebral palsy: implications for clinical reasoning. *Phys Ther*. 82: 237-249.
- Bax, M. (1997). Unsolved problems. *Dev Med Child Neurol*. 39: 645.
- Benda, W., McGibbon, N. H., & Grant, K. L. (2003). Improvements in muscle symmetry in children with cerebral palsy after equine-assisted therapy (hippotherapy). *The journal of alternative and complementary medicine*. 6: 817-825.
- Bertoti, D. B. (1988). Effect of therapeutic horseback riding on posture in children with cerebral palsy. *Phys Ther*. 10:505-1512.
- Bie, R., & Peppen, R. (2003). Systematisch meten van evenwicht en loopvaardigheid bij patiënten met een CVA. *Stimulus*. 22^e jaargang, nummer 4.
- Bjornson, K., Hays, R., Graubert, C., Price, R., Won, F., McLaughlin, J. F., Cohen, M. (2007, July). Botulinum toxin for spasticity in children with cerebral palsy : A comprehensive evaluation. *Pediatrics*. 120 (1): 49-58.
- Bohannon, R. W., & Smith, M. B. (1987, February). Interrater reliability of a modified ashworth scale of muscle spasticity. *Phys. Ther*. 67(2): 206-7.
- Botte, M. J., Abrams, R. A., & Bodinefowler, S. C. (1995). Treatment of acquired muscle spasticity using phenol peripheral nerve blocks. *Orthopedics*. 18: 151-9.
- Bovend'Eerd, T. J. et al. (2008). The effects of stretching in spasticity: A systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil*. 89: 1395-1406.
- Buurke, J. et al. (2008). Recovery of gait after stroke: Waht changes? *Neurorehabil Neural Repair*. 22: 676-683.
- Camargo, C. H. F., Teive, H. A. G., Zonta, M., Silva, G. C., Oliveira, M. R., Roriz, M. M. (2009). *Arg Neuropsiquiatr*. 67(1): 62-68.
- Camphenout, A., Bar-On, L., Aertbeliën, E., Huenaerts, C., Molenaers, G., & Desloovere, K. (2014, March). Can we unmask features of spasticity during gait in children with cerebral palsy by increasing their walking velocity? *Gait & Posture*. Volume 39, Issue 3. 953-957.
- Cans, C. (2007, February). Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2000.tb00695.x
- Carda, S. et al. (2004). Selective neuromuscular blocks and chemoneurolysis in the localized treatment of spasticity. *Eur Med Phys*. 40:123-130.
- Copeland, L., Edwards, P., Thorley, M., Donaghey, S., Gascoigne-Pees, L., Kentish, M. . . . Boyd, R. N. (2014). Botulinum Toxin A for nonambulatory children with cerebral palsy: A double blind randomized controlled trial. *The Journal of Pediatrics*.
- Cottalorda, J., Gautheron, V., Metton, G., Charmet, E., & Chavrier, Y. (2000, May). Toe-walking in children younger than six years with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Br*, vol 82-B no 4 541-544.
- Dallmeijer, A., Schasfoort, F., Viola, I., Ramecker, E., & Becher, J. (2010). Kinderfysiotherapeutisch behandelprotocol na botulinetoxine behandeling ter verbetering van de mobiliteit bij kinderen met een spastische cerebrale parese. Ontleend aan <http://www.vumc.nl>
- Debusse, D., Gibb, C., & Chandler, C. (2009). Effects of hippotherapy on people with cerebral palsy from the users' perspective: A qualitative study. *Physiotherapy Theory and Practice*. 25(3): 174-192.
- Delgado, M., & Combes, M. (1999). Management of motor impairment: approaches for children with cerebral palsy. *Except Parent*. 29: 42-45.
- Diamond, M. (1996). Rehabilitation strategies for the child with cerebral palsy. *Pediatr Ann*. 15: 230-6.
- Dunn-Wasjwucz, D., Rowecka-Trazbicka, K. I., Milewska-Bobula L., et al. (2000). Risk factors for cerebral palsy in very low-birthweight infants in the 1980s and 1990s. *J Child Neurol*. 15:417-420.

- Dunne, J. W., Heye, N., & Dunne, S. L. (1995). Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 58, 232-235.
- Dursun, E., Dursun, N., & Alican, D. (2004, January). Effects of biofeedback treatment on gait in children with cerebral palsy. *Disabil Rehabil*, 26(2):116-20.
- Dzienkowski, R., Smith, K., Dillow, K., & Yucha, C. (1996). Cerebral palsy: a comprehensive review. *Nurs Pract*. 21: 45-59.
- Farmer, S. E., & James, M. (2001). Contractures in orthopaedic and neurological conditions: a review of causes and treatment. *Disabil Rehabil*. 13: 549-558.
- Fatone, S., (2008). Orthotic management in stroke. *Stroke recovery and rehabilitation, Demos Medical Publishing*. 31: 515-530.
- Fattal-Valevski, A., Giladi, N., Domanievitz, D., Zuk, L., Masterman, R., Harel, S., Wientroub, S., & Hayek, S. (2002). Parameters for predicting favorable responses to botulinum toxin in children with cerebral palsy. *J Child Neurol*. 17:272-277.
- Fazzi, e., Maraucci, I., Torrielli, S., Motta, F., & Lanzi, G. (2005). Factors predicting the efficacy of botulinum toxin-A treatment of the lower limb in children with cerebral palsy. *J Child Neurol*. 20:661-666.
- Flett, P. J., Stern, L. M., Waddy, H., Connell, T. M., Seeger, J. D., & Gibson, S. K. (1999). Botulinum toxin A versus fixed cast stretchin for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 35(1): 71-7.
- Francisco, G., & Boake, C. (2003). Improvement in walking speed in poststroke spastic hemiplegia after intrathecal baclofen therapy: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil*. 84: 1194-9.
- Franki, I., Desloovere, K., de Cat, J., Feys, H., Molenaers, G., Calders, P., Vanderstraeten, G., Himpens, E., & Broeck, van den C. (2012, May). The evidence-base for basic physical therapy techniques targeting lower limb function in children with cerebral palsy: a systematic review using the International Classification of Functioning, Disability and Health as a conceptual framework. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 44(5):385-395.
- Fridén, J., Lieber, R. L. (2003). Spastic muscle cells are shorter and stiffer than normal cells. *Muscle Nerve*. 26: 157-164.
- Friedman, P. J. (1990). Gait recovery after hemiplegic stroke. *Int Disabil Stud*. 12(3): 119-22.
- Gage, J. R. (1991). Gait analysis in cerebral palsy. *Clinics in developmental medicine*. No 121.
- Giovannelli, M., Borriello, G., Castri, P., Prosperini, L., & Pozzilli, C. (2007). Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*. 21: 331.
- Goldstien, E. M. (2001). Spasticity management: an overview. *J Child Neurol*. 16: 16-23.
- Gracies, J. M. (2004). Physiological effects of botulinum toxin in spasticity. *Mov Disord*. 19: S120-8.
- Griffin, H. (1979). Attitudes, opinions and general information concerning cerebral palsy. *University of Texas-Austin*.
- Griffin, H. C., Fitch, C. L., & Griffin, L. W. (2002, January). Causes and interventions in the area of cerebral palsy. *Infants and young children*.
- Haehl, V. (1996). The influence of hippotherapy on the kinematics and functional performance of two children with cerebral palsy. *Ped Phys Ther*. 11:89-101.
- Hesse, S., Brandl-Hesse, B., Seidel, U., Doll, B., & Gregoric, M. (2000). Lower limb muscle activity in ambulatory children with cerebral palsy before and after the treatment with botuinum toxin A. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 17: 1-8.
- Himmelman, K., Hagberg, G., Wiklund, L. M., Eek, M. N., & Uvebrant, P. (2007). Dyskinetick cerebral palsy: a population-based studdy of children born between 1991 and 1998. *Dev Med Child Neurol*. 49: 246-251.
- Horn, T., Yablon, S., & Stokic, D. (2005). Effect of intrathecal baclofen bolus injection on temporospatial gait characteristics in patients with acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 86: 1127-33.
- Ibrahim, A. I., Hawamdeh, Z. M., & Al-Qudah, A. A. (2007). Functional outcome of botulinum toxin injection of gastrocnemius and adductors in spastic hemiplegic cerebral palsied children. *Europa medicophysica*. 43: 13-20.
- Kamen, L. et al. (2008). A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury. *Curr Red Mes Opin*. 24(2): 425-39.
- Keenan, M. A. E. (1988). Management of the spastic upper extremity in the neurologically impaired adult. *Clin Orthop Rel Res*. 233: 116-25.
- Kollen, B. J. et al. (1995). De pathofysiologie van spasticiteit IV Principes en effecten van fysiotherapeutische interventies op spasticiteit, een kritisch overzicht. *Nederlands tijdschrift voor fysiotherapie*. 5: 144-159.
- Koman, L. A., Smith, B. P., & Shilt, J. S. (2004, May). Cerebral palsy. *Lancet*. 363 (9421): 1619-31.

- Kroon, J. R. et al. (2002). Therapeutic electrical stimulation to improve motor control and functional abilities of the upper extremity after stroke. *Clinical Rehabilitation*. 16.
- Kunzle, U., Steinlin-Egli, R., & Yasikoff, N. (1994). The healing rhythmical movement of the horse for patients with multiple sclerosis. *International Therapeutic Riding Congress*.
- Laitinen, L. V., Nilsson, S., & Fugl-Meyer, A. R. (1983). Selective posterior rhizotomy for treatment of spasticity. *J Neurosurg*. 58: 895-9.
- Lance, J. W., Feldman, R. G., Young, R. R., & Koella, W. P. (1980). Spasticity: disorder motor control. *Year Book Med Publ*. 485-94.
- Leach, J. (1997). Children undergoing treatment with botulinum toxin: The role of the physical therapist. *Muscle Nerve Suppl*. 6:194-207.
- Lechner, H., Fledhaus, S., Gudmundsen, L., Hegemann, D., Michel, D., Zaech, G., & Knecht, H. (2003). The short-term effect of hippotherapy on spasticity in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 41: 502-505.
- Lima, D. (1990). Overview of the causes, treatment and orthotic management of lower limb spasticity. *J of Prosthetics and Orth*. 2 (1) 33-39.
- Love, S. C., Valentine, J. P., Blair, E. M., Price, C. J., Cole, J. H., & Chauvel, P. J. (2001). The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia a randomized controlled trial. *European Journal of Neurology*. 8(5): 50-58.
- Macphail, H. E. A., Edwards, J., Golding, J., Miller, K., Mosier, C., & Zwiers, T. (1998). Trunk postural reactions in children with and without cerebral palsy during therapeutic horseback riding. *Ped Phys Ther*. 10: 143-147.
- Maher, C. G., Sherrington, C., Herbert, R. D., Moseley, A. M., & Elkins, M. (2003). Reliability of the PEDro Scale for Rating Quality of Randomized Controlled Trials. *Physical Therapy*, 83.
- McNee, A. E., Will, E., Lin, J. P., Eve, L. C., Gough, M., Morrissey, M. C., et al. (2007). The effect of serial casting on gait in children with cerebral palsy: preliminary results from a crossover trial. *Gait and Posture*, 25(3): 463-8.
- Miller, G., & Clark, G. (1998). The cerebral palsies: causes, consequences and management. *Butterworth-Heinemann*.
- Misra, A. K., Kumar, S., Biswas, A., & Das, S. K. (2010). Botulinum toxin type A in subjects with spastic cerebral palsy from Eastern India. *Journal of Pediatric Neurology*. 8: 349-357.
- Molenaers, G., Desloovere, K., Eyssen, M., Decat, J., Jonkers, I., & Cock, P. (1999). Botulinum toxin type A treatment of cerebral palsy: An integrated approach. *Eur J Neurol*. 6: 51-7.
- Molenaers, G., Fagard, K., Campenhout, A., Desloovere, K. (2013). Botulinum toxin a treatment of the lower extremities in children with cerebral palsy. *J Child Orthop*. 7: 383-387.
- M'unchau, A., & Bhatia, P. (2000). Uses of botulinum toxin injection. *Medicine today*. 320, 161-165.
- Myers, S., & Shapiro, G. (1999). Origins and causes of cerebral palsy: symptoms and diagnosis. *Except Parent*. 29: 28-33.
- Naumann, et al. (2006). Safety and efficacy of botulinum toxin type A following long term use. *European Journal of Neurology*. 13 (4): 35-40.
- Neville, B. (1994). Botulinum toxin in the cerebral palsies. *BMJ*. 309: 1526-7.
- Noetzel, M., & Miller, G. (1998). Traumatic brain injury as a cause of cerebral palsy. *The cerebral palsies: Causes, consequences and management*. Butterworth-Heinemann.
- O'Shea, T., & Dammann, O. (2000). Antecedents of cerebral palsy in very low-birthweight infants. *Clin Perinatal*. 27:285-302.
- Østensjø, S., Brogren Carlberg, E., & Vøllestad, N. K. (2007, February). Motor impairments in Young children with cerebral palsy: relationship to Gross motor function and everyday activities. *Developmental Medicine & Child Neurology*. Volume 46, issue 9.
- Palmer, F. P. (2004). Strategies for the early diagnosis of cerebral palsy. *J Pediatr*. 145: S8-S11.
- Park, T. S., & Owen, J. H. (1992). Surgical management of spastic diplegia in cerebral palsy. *N Engl J Med*. 326: 745-49.
- Park, T. S., Vogler, G. P., Philips, L. H. et al. (1994). Effects of selective dorsal rhizotomy for spastic diplegia on hip migration in cerebral palsy. *Pediatr Neurosurg*. 20: 43-49.
- Parkes, J., & Hill, N. (2010, May). Cerebral Palsy in infancy and childhood; child 6-12 years. *Journal article diagnostic images*. 22 (4): 14-9.
- Peacock, W. J., & Eastman, R. W. (1981). The neurosurgical management of spasticity. *S Afr Med J*. 60: 849-50.
- Peppen, R. P. S. et al. (2004). The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evident? *Clinical Rehabilitation*. 18: 883-862.

- Piazza, S. J., Adamson, R. L., Sanders, J. O., & Sharkey, N. A. (2001). Changes in muscle moment arms following split tendon transfer of the tibialis anterior and tibialis posterior. *Gait and posture*. 14: 271-8.
- Pisi, F. (2006). Aids and othoses in patients with stroke consequences. *Clin Exp Hypertens*. 28(3-4) 383-5.
- Popovic, M. B. et al. (2003). Therapy of paretic arm in hemiplegic subjects augmented with a neural prosthesis. *Can J Physiol Pharmacol*. 82.
- Radeka, N., Taylor, J., Taylor, S., Wheeler, L., & Griffin, H. (1996). Parent's opinions concerning possible causes of cerebral palsy. *Nurs Pract*. 21: 116-120.
- Rémy-Néris, O., Tiffreau, V., Bouilland, S., & Bussel, B. (2003). Intrathecal baclofen in subjects with spastic hemiplegia: assessment of the antispastic effect during gait. *Arch Phys Med Rehabil*. 84: 643-50
- Ring, H. et al. (2005). Controlled study of neuroprosthetic functional electrical stimulation in sub-acute post-stroke rehabilitation. *J Rehabil*. 37.
- Rogers, J. P., & Bilt, S. H. (1990). Coordinated treatment in cerebral palsy – where are we today? *J Prosthetics and Orthotics*. 2 (1): 68-81.
- Rommel, T., Peterson, E., & Rommel, O. (1996). Hippotherapie bei dyskinetischen dystonen bewegungsstörungen. *DKThR*.
- Rosenbaum, P., Paneth, N., Leviton, A., Goldstein, M., & Bax, M. (2007, June). A report: the definition and classification of cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*. 49, 8-14.
- Ross, S. A., & Engsberg, J. R. (2007). Relationships between spasticity, strength, gait, and the GMFM-66 in persons with spastic diplegia cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil*. 88:1114-20.
- Russel, S., Bennett, B., Sheth, P., & Abel, M. (2011). The gait of children with and without cerebral palsy: Work, energy, and angular momentum. *Journal of Applied Biomechanics*, 27 99-107.
- Shumway-cook et al. (2007). Motor control translating research into clinical practice. *Lippencott Williams & Wilkens*.
- Sonde, L., Kalimo, H., Fernaeus, S. E., & Viitanen, M. (2000). Low TENS treatment on post-stroke paretic arm: a three-year follow-up. *Clinical Rehabilitation*. (1): 14-9.
- Stanley, F., Blair, E., & Alberman, E. (2000). Cerebral Palsies: Epidemiology and Causal Pathways. *Clinics in Developmental Medicine*. No 151.
- Stevenson, V.L. (2010). Rehabilitation in practice, spasticity management. *Clinical Rehabilitation*, 24: 293-304.
- Strauss, I. (1995). Hippotherapy Ontario. *Ontario Therapeutic Riding Association*.
- Strauß, I. (2007). Hippotherapie-Physiotherapie mit und auf dem pferd. *Stuttgart, Thieme*.
- Taft, L (1999). Accentuating the positive for children with cerebral palsy. *Except Parent*. 15: 64-65.
- Tafti, M. A., Cramer, S. C., & Gupta, R. (2008). Orthopaedic management of the upper extremity of stroke patients. *J Am Acad Orthop Surg*. 16 (8): 462-70.
- Tomasovic, S., Predojevic, M., Stanojevic, M., & Bosnjak Nad, K. (2012). Neurologic parameters in the perinatal period in children with neurodevelopmental disorders. *The journal of meeternal-fetal and neonatal medicine*. 25(10): 2088-2092.
- Tulder M. W., Assendelft W. J., Koes B. W., Bouter L. M. (1997). Method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group for Spinal Disorders. *Spine* 22: 2323-30.
- Unnithan, V. B., Dowling, J. J., Frost, G., & Bar-Or, O. (1999). Role of mechanical power estimates in the O2 cost of walking children with cerebral palsy. *Med. Sci. Sports. Exerc*. 31: 1703-1708.
- Wang, Y., & Gao, B. (2008). A dose-response relationship research on botulinum toxin type A local intramuscular injections of lower extremity spasticity in children with cerebral palsy. *Childs Nerv Syst*. 24: 545-547.
- Ward, A. B. (2002). A summary of spasticity management a treatment algorithm. *Eur J Neurol*. 9(1): 48-61.
- Watakabe, M., Mita, K., Akataki, K., Ito, K., Oki, T., Kaneko, M., Ukon, T., Ukai, H., Kubo, H., & Ohta, E. (2003). Biomechanical analysis of therapeutic effects of horseback riding. *International Congress of Therapeutic Riding*.
- Waters, R. L., & Mulroy, S. (1999). Energy expenditure of normal and pathological gait. *Gait and posture*. 9: 207-231.
- Watt, J., e.a. (1990). Een prospectief onderzoek naar inhiberend gips als aanvulling op fysiotherapie voor kinderen met cerebrale parese. *Stimulus*, 09: 57-71.
- Wheater, M., & Rennie, J. (2000). Perinatal infection is an important risk factor for cerebral palsy in very-lowbirthweight infants. *Dev Med Child Neurol*. 42: 364-367.
- Wissel, J. et al. (2009). European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *Journal Rehabilitation Medicine*. 41: 13-25.

Wong, C., Bartlett, D. J., Chiarello, L. A., Chang, H-J., & Stoskopf, B. (2011, February). Comparison of the prevalence and impact of health problems off pre-school children with and without cerebral palsy. *Faculty of Health Sciences, McMaster University*.

Yozbatiran, N. et al. (2006). Electircal stimulation of wrist and fingers for sensory and functional recovery in acute hemiplegia. *Clinical Rehabilitation*. 20.

Ziv, I., Blackburn, N., Rang, M., & Koreska, J. (1984). Muscle growth in normal and spastic mice. *Dev Med Child Neurol*. 26:94-99.

Overig

Richtlijn diagnostiek en behandeling van kinderen met spastische 5 Cerebrale Parese.

Initiatief: Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen

Organisatie: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

KNGF richtlijn beroerte, 2004