

เทคนิคใหม่ในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง

อารีรัตน์ อนันต์นนท์ศักดิ์*

Anannontsak A. New techniques in the treatment of spasticity. Chula Med J 1999 Feb; 43(2): 69-87

Spasticity is a complex disorder which causes significant disability in affected patients. The etiology and pathophysiologic mechanisms of spasticity are varied, and currently available treatment modalities are often of limited benefit. Botulinum toxin type A intramuscular injections have been used to treat a variety of disorders of excess muscle activity and now expanded to treat spasticity. Potential advantage include the lack of sensory deficit, ability to target specific muscle group, ability to weaken muscles in a graded fashion and absence of caustic chemicals such as phenol. It appears to have less of a permanent effect on tissues than phenol and surgery. The more temporary effect of botulinum toxin type A may be an advantage early on after neurological injury when further recovery is still likely. The onset of weakness is not too long. It begins within 36-72 hours and maximal weakness usually develops in 5 to 14 days. Phenol is a long-lasting agent that have been used for treatment of spasticity for a long time. Intramuscular nerve block or motor point block is the new technique that develop for decrement of painful paresthesia. The onset is suddenly after injection. The safer and more common used of phenol injection is now more accepted for traumatic brain injury and spinal cord injury patients.

In conclusion, botulinum toxin type A and phenol are important rehabilitation adjuvants used in the period of spontaneous neurologic recovery for the treatment of spasticity. Both of them facilitate molization to prevent contactures, and can improve function, allow hygiene care, aid patient comfort, and facilitate a more rapid rehabilitation.

Key words : *Spasticity, Botulinum toxin type A, Phenol, Intramuscular nerve block, Motor point block.*

Reprint request: Anannontsak A. Department of Rehabilitation Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Receive for publication. January 4, 1999.

ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง (spasticity) ทำให้เกิดการสูญเสียความสามารถในการทำงานของผู้ป่วยอัมพาตเป็นอย่างมาก สาเหตุและพยาธิสภาพพบได้ในหลายภาวะ เช่น โรคของหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) บาดเจ็บทางสมอง (traumatic brain injury) สมองพิการ (cerebral palsy) ไชสันหลังได้รับบาดเจ็บ (spinal cord injury) และโรค multiple sclerosis เป็นต้น การรักษาภาวะนี้ในปัจจุบันยังได้ผลไม่ดึ้นัก Little และ Merritt⁽¹⁾ อธิบายถึงลำดับขั้นตอนในการรักษาดังนี้ ขั้นแรกให้ออกกำลังกายเพิ่มพิสัยการเคลื่อนไหวของข้อ (range of motion exercise) และการดึงยืด (stretching exercise) การให้ความร้อนและความเย็น การใช้ไฟฟ้ากระตุ้น (electrical stimulation) การใช้กายอุปกรณ์เสริม (orthosis) เมื่อการรักษาตามขั้นแรกนี้ไม่ได้ผล จะเริ่มให้การรักษาขั้นที่ 2 คือการใช้ยาลดการเกร็ง (antispastic drugs) เช่น baclofen, benzodiazepine, clonidine, tizanidine เป็นต้น ยาเหล่านี้มีผลข้างเคียงทำให้กล้ามเนื้อส่วนที่ดีอ่อนแรงลงด้วย และทำให้วังงซึม นอกจากนี้ในบางรายยังลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อได้ไม่ดึ้นักด้วย⁽²⁾ ขั้นที่ 3 คือ การใช้ neurolytic agent คือ phenol, alcohol ในการทำ peripheral nerve block ซึ่งมีฤทธิ์ข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ คือ เจ็บปวดเสียวร้าว (painful paresthesia) และทำให้เสียความรู้สึกบริเวณนั้นได้ด้วย^(3,4) ขั้นที่ 4 คือ การผ่าตัด ได้แก่ rhizotomy, myelotomy, neural transection, tendon transfer หรือ tendon lengthening ซึ่งผลการผ่าตัดนั้นไม่แน่นอนและผลที่เกิดขึ้นนั้นไม่สามารถแก้ไขกลับคืนได้ (irreversible)⁽⁵⁾

ปัจจุบันการใช้ยาฉีดโบทูลินูมชนิดเอ (botulinum toxin type A) และการฉีดฟีนอล (phenol) ด้วยวิธี intramuscular neurolysis หรือ motor point block เป็นอีกทางเลือกที่แพทย์ส่วนใหญ่ในต่างประเทศนำมารักษาผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งนี้ พบว่าผลการรักษาดีมากและช่วยให้การฟื้นฟูผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งดีขึ้น ใช้ระยะเวลาสั้นลงมาก

1. ข้อบ่งชี้

คนไข้ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งที่เหมาะสมแก่การรักษาด้วยวิธีฉีดยาลดเกร็ง (intramuscular neurolysis) นั้นแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

1. กลุ่มคนไข้ที่ยังสามารถใช้แขน และขาข้างที่เกร็งนั้นทำงานได้อยู่ การฉีดยาในคนไข้กลุ่มนี้ต้องทำด้วยความระมัดระวังไม่ให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อมัดอื่นที่ไม่เกร็งและปริมาณยาที่ให้ไม่มากเกินไปจนกระทั่งกล้ามเนื้อที่เกร็งนี้อ่อนแรงลงจนนำมาใช้งานอีกไม่ได้

ดังนั้นตำแหน่งของการฉีดยาและปริมาณยาที่ให้จึงมีความสำคัญมากในคนไข้กลุ่มนี้

2. กลุ่มคนไข้ที่ไม่ได้ใช้แขนขาข้างที่เกร็งนั้นทำงานใด ๆ การฉีดยาลดเกร็งนี้เพื่อให้ทำการพยาบาลดูแลและรักษาความสะอาดง่ายขึ้นเท่านั้น ในกรณีนี้สามารถทำ extensive neurolysis จนกล้ามเนื้อมัดนั้นคลายตัวเต็มที่

ตัวอย่างของภาวะที่ได้ประโยชน์จากการฉีดยาลดเกร็งทั้งสองชนิดนี้ ได้แก่

1. ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ ที่รบกวนการเดิน เช่นที่กล้ามเนื้อ gastrocnemius และ/หรือกล้ามเนื้อ tibialis posterior ในคนไข้โรคหลอดเลือดสมอง ไชสันหลังได้รับบาดเจ็บ multiple sclerosis สมองพิการ

2. ภาวะกล้ามเนื้อ hip adductor หดเกร็งอย่างรุนแรง ทำให้รบกวนการทำความสะอาดบริเวณง่ามก้นและขาหนีบ การใส่สายสวนปัสสาวะ การมีเพศสัมพันธ์

3. ภาวะ ankle clonus

4. ภาวะ genu recurvatum จากการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ gastrocnemius ในคนไข้อัมพาตครึ่งซีกจากโรคของหลอดเลือดสมองเพื่อป้องกันไม่ให้เข่าแอ่นมากเกินไป

5. ในการรักษาภาวะแผลกดทับ (decubitus ulcer) เพื่อให้สามารถจัดทำของขาทั้งสองข้างได้ โดยเฉพาะก่อนผ่าตัดทำ graft หรือ flap ถ้ามี hip flexor spasm ทันที จะดึงยึดผิวหนังทำให้ skin flap หลุดได้ หรือทำให้แผลหายช้า

6. คนไข้ที่นั่งรถเข็นไม่ได้จากการเกร็งของกล้ามเนื้อ hip extensor หรือกล้ามเนื้อ quadriceps

7. ภาวะมือ และ/หรือข้อมือเกร็งในคนไข้สมองพิการ
multiple sclerosis

2. ประวัติการใช้ยา

ก. ยาฉีดโบทูลินูมชนิดเอ (Botulinum toxin type A)

ยาฉีดโบทูลินูมชนิดเอผลิตขึ้นเป็นครั้งแรกในปี

ค.ศ. 1920⁽⁶⁾ โดยสกัดจากแบคทีเรีย Clostridium botulinum
ปี 1946 ได้ถูกสกัดให้บริสุทธิ์ในรูปผลึก crystalline⁽⁶⁾
จนกระทั่งในปี ค.ศ. 1978 ถูกนำมาใช้รักษาภาวะตาเหล่
(strabismus)⁽⁷⁾ หลังจากนั้นใช้ในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อ
ใบหน้าหดตัวผิดปกติครึ่งซีก (hemifacial spasm) และภาวะ
กล้ามเนื้อหดตัวผิดปกติอื่น ๆ อีกมากมาย ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1. ข้อบ่งชี้ของการใช้ยาฉีดโบทูลินูมชนิดเอ ในปัจจุบัน⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

I. โรคทางระบบประสาท

a) Dystonia

1. Blepharospasm and Meige syndrome
2. Spasmodic torticollis
3. Oromandibular dystonia
4. Cranio-cervical dystonia
5. Spasmodic dysphonia
6. Task-specific dystonia (occupational cramp)
eg. writer's cramp, musician cramp
7. Foot dystonia
8. Hemidystonia
9. Generalized dystonia
10. Drug-induced dystonia
11. Psychogenic dystonia
12. Any form focal dystonia
13. "Off" painful dystonia in Parkinson's disease
14. Life-threatening dystonic posturing of the
cervical and thoracic spine
15. Jaw opening dystonia

b) Muscular spasms

1. Hemifacial spasm
2. Essential tremor
3. Tics
4. Myoclonus
5. Musculoskeletal spasm
6. Muscle cramp
7. Facial synkinesis and "crocodile tear"

8. Bruxism

9. Post-paretic hemifacial spasm
10. Head tremor
11. Midbrain tremor
12. Unusal tremor disorder
13. Palatal myoclonus

c) Pain

1. Temporo-mandibular joint disorder
2. Chronic tension headache
3. Low back pain from muscle spasm
4. Cervical pain from muscle spasm
5. Tennis elbow
6. Myofascial pain

d) Spasticity

1. Lower limb spasticity in cerebral palsy
2. Spasticity in myelopathy
3. Post-stroke spastic hemiparesis
4. Spasticity in multiple sclerosis
5. Adductor spasticity
6. Spastic limp
7. Hereditary spastic paraplegia

e) Miscellaneous

1. Gustatory sweating
2. Habitual luxation of the mandible
3. Spasmodic laryngeal dyspnea
4. Hand sweating and axillary sweating

ตารางที่ 1. (ต่อ)

II) โรคทางจักษุวิทยา

1. Strabismus
2. Acute and chronic abducens nerve palsy
3. Congenital nystagmus
4. Nystagmus

III) โรคทางโสต ศอ นาสิก และลาริงซ์วิทยา

1. Abductor spasmodic dysphonia
2. Abductor laryngeal dysphonia
3. Voice tremor

IV) โรคทางระบบทางเดินอาหาร

1. Achalasia
2. Anismus
3. Anal fissure
4. Hemorrhoid
5. Proctalgia

V) โรคทางระบบทางเดินปัสสาวะ

1. Detrusor-sphincter dyssynergia
2. Neurogenic bladder dysfunction
3. Spastic pelvic floor syndrome
4. Insufficient neobladder emptying

VI) โรคทางสูติ-นรีเวชวิทยา

1. Vaginismus
2. Coital pain

VII) ด้านศัลยกรรมตกแต่ง

1. Glabellar frown lines
2. Facial wrinkles
3. Crew-feet
4. Facial asymmetry

ในปัจจุบันเริ่มมีการนำยาฉีดนี้มาใช้ลดภาวะการหดเกร็งในประเทศสหรัฐอเมริกากันอย่างแพร่หลาย เริ่มจาก Das และ Park ในปี ค.ศ. 1989⁽⁶⁾ ต่อมา Hesse และคณะ ปีค.ศ. 1992⁽⁹⁾ ได้รายงานผลการใช้สารพิษนี้ในการลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อแขนในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง พบว่าลดเกร็งได้อย่างมาก Koman และคณะ ปีค.ศ. 1994⁽¹⁰⁾ Cosgrove และคณะ ปีค.ศ. 1994⁽¹¹⁾ Calderon-Gonzales และคณะปี ค.ศ. 1994⁽¹²⁾ พบว่า ยาฉีดนี้ลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ gastrocnemius ได้ผลดีมากในผู้ป่วยเด็ก cerebral palsy Snow และคณะปี ค.ศ. 1990⁽¹³⁾ รายงานการลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ hip adductor จากการให้ยาฉีดนี้ในผู้ป่วย non-ambulatory multiple sclerosis ช่วยในการทำความสะอาดร่างกาย สะดวกขึ้น Hesse และคณะ ปี ค.ศ. 1994⁽¹⁴⁾ พบว่าท่าเดินของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองดีขึ้นมากจากการให้ยาฉีดนี้ลดการเกร็งของกล้ามเนื้อ soleus, gastrocnemius และ tibialis posterior จนกระทั่งปัจจุบันได้มีการนำยาฉีดนี้มาใช้ลดเกร็งกันอย่างมากมาย ทั้งในสหรัฐอเมริกาและยุโรป ซึ่งผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจมาก

ข. น้ำยาฟีนอล (Phenol solution)

motor point block หรือ intramuscular neurolysis เริ่มใช้ครั้งแรกที่ University of Minnesota Hospital ปี 1963⁽¹⁸⁾ หลังจากนั้นได้มีการใช้กันอย่างแพร่หลายเป็นวิธีการฉีดที่สามารถลดปัญหาการเกิด painful paresthesia ได้ จึงเป็นวิธีที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน

การฉีดยาฟีนอลมี 2 วิธีใหญ่ ๆ คือ

1. Nerve block ที่ระดับไขสันหลัง⁽¹⁹⁻²²⁾ โดยใช้วิธี intrathecal, epidural, paravertebral, foraminal injection พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนมากมาย คือ cord infarction, root damage, meningitis, arachnoiditis, motor and sensory ablation, bowel and bladder incontinence, painful paresthesia, severe headache หรือเสียชีวิตได้

2. Nerve block ที่ระดับเส้นประสาท มี 4 วิธี คือ
 - 2.1 Closed perineural injection of nerve trunk Khalili ปี 1964⁽²³⁾ เป็นผู้เริ่มทำการกระตุ้นเส้นประสาทก่อนแล้วจึงทำการฉีดยา พบว่าภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งลดลง 298 วัน มี painful paresthesia 10% Khalili

ปี 1967⁽²⁴⁾ พบว่าระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ 2-743 วัน (เฉลี่ย 308 วัน) Katz ปี 1967⁽²⁵⁾ ได้ใช้เทคนิคเดียวกันนี้ พบว่า 50% ของคนไข้ที่มีกล้ามเนื้อหดเกร็งลดลง และยาออกฤทธิ์นาน 30 วันเท่านั้น มีการศึกษาอื่น ๆ ออกมาอีก⁽²⁶⁻³²⁾ พบว่าระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์แตกต่างกันออกไป ตั้งแต่ 2-3 วันถึง 2 ปี ในการศึกษาของ Garland DE และคณะ ปี 1982⁽³³⁾ พบว่าฤทธิ์ของยาฟิโนลทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงอย่างถาวร ซึ่งสาเหตุคงจะมีหลายอย่าง ปัจจุบันได้เลิกใช้การฉีดโดยวิธีนี้แล้ว

2.2 Closed motor branch block โดยเลือกฉีดเฉพาะเส้นประสาทที่เป็น pure motor nerve เช่น recurrent branch of median nerve, obturator nerve, สำหรับ musculocutaneous nerve แม้จะเป็นเส้นประสาทที่มีทั้งเส้นประสาทสั่งการและเส้นประสาทรับความรู้สึกแต่ก็สามารถฉีดด้วยวิธีนี้ โดยพบว่ามึผลข้างเคียงน้อยมาก^(32,34,35)

2.3 Open motor branch block พบว่าใช้เทคนิคนี้ฤทธิ์ของยาฟิโนลจะอยู่ได้นานขึ้นเฉลี่ย 2-3 เดือน โดยใช้น้ำยา 2-3 % ฟิโนลในน้ำ⁽³⁶⁻³⁷⁾ ถ้าใช้ 3-5% ใน glycerin พบว่าระยะเวลาการออกฤทธิ์จะนานขึ้นอีกเฉลี่ย 2-8 เดือน โดยมีภาวะแทรกซ้อนน้อยมาก⁽²⁶⁾ การฉีดยาด้วยวิธีนี้จะเสี่ยงการฉีดไปโดนเส้นประสาทรับความรู้สึก จึงลดการเกิด painful paresthesia ได้ แต่มีข้อเสียคือ ต้องผ่าตัดเพื่อเข้าไปหาเส้นประสาท^(34, 37)

2.4 Intramuscular motor point block^(18,26,32,34, 38-41) คล้ายกับการฉีด closed motor branch block แต่จะฉีดเข้าไปที่ตำแหน่ง "motor points" ภายในกล้ามเนื้อ คือตำแหน่งที่แขนงของ motor nerve ผ่านเข้าไปในกล้ามเนื้อหรือบริเวณที่มีจำนวน motor end plates มากที่สุด^(18,24, 33,39,42,43) การฉีดยาฟิโนลด้วยวิธีนี้ แม้ว่าจะระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาจะสั้นกว่าวิธี open block แต่ผู้ป่วยไม่ต้องผ่าตัด และสามารถลดอัตราการเกิด painful paresthesia ได้เช่นกัน วิธีนี้จึงเป็นที่นิยมกันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน และสามารถใช้ในการ block กล้ามเนื้อที่เลี้ยงด้วย mixed nerves ได้ด้วย^(18,37)

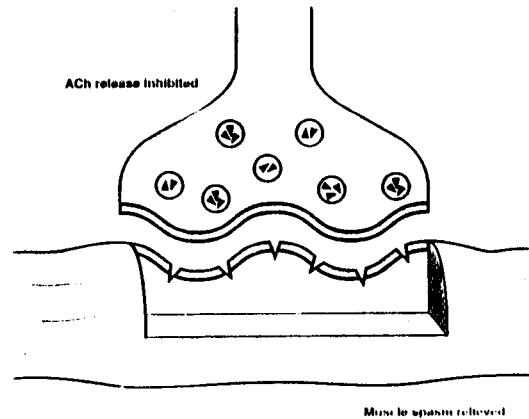
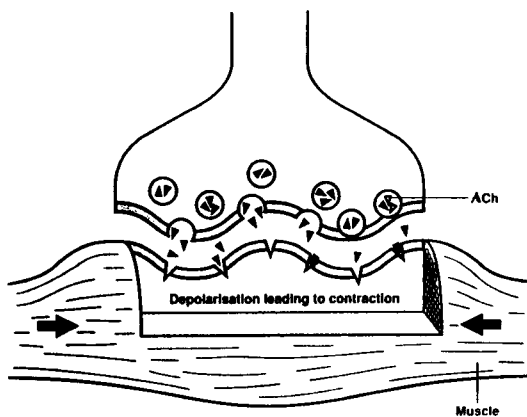
3. เกสัชวิทยา

ก. ยาฉีดโบทูลินูมชนิด เอ

แบคทีเรีย Clostridium botulinum สร้างสารพิษได้ 8 ชนิด^(44,45) ชนิดที่มีฤทธิ์รุนแรงที่สุดคือ ชนิดเอ ซึ่งได้ถูกสกัดให้บริสุทธิ์และนำมาใช้ในวงการแพทย์ เพื่อรักษาภาวะต่าง ๆ ได้ ดังได้กล่าวแล้วข้างต้น

ในขณะที่กล้ามเนื้อมีการหดตัวตามปกติที่รอยต่อของปลายเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular junction) จะมีการหลั่งของสารเคมี acetylcholine (Ach) ที่ร่องระหว่าง neural membrane และ muscle membrane ที่เรียกว่า synaptic cleft เมื่อเกิดความผิดปกติของระบบประสาทสั่งการส่วนกลางทำให้กล้ามเนื้อหดเกร็ง หรือ spasticity พบว่าจำนวน Ach ที่หลั่งออกมาจะมากขึ้นและจะจับกับตัวรับ (receptors) บน muscle membrane ทำให้เกิดการ depolarization เป็นผลให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเป็นแบบหดเกร็ง ดังรูปที่ 1A ยาฉีดโบทูลินูมนี้จะจับกับเซลล์ประสาทที่อยู่หน้ารอยต่อของเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (presynaptic neurone) แล้วแบ่งเป็น 2 ส่วน คือ light component และ heavy component โดย heavy component จะมีลักษณะที่เฉพาะเจาะจงกับเซลล์ประสาทของมนุษย์เท่านั้นและ light component จะขัดขวางการหลั่ง Ach โดยที่จะไปขัดขวางการรวมตัวของโปรตีน (fusion proteins) ซึ่งขึ้นอยู่กับชนิดของสารพิษ ดังตารางที่ 2 ทำให้ไม่เกิดการ depolarization จึงไม่มีการหดตัวของกล้ามเนื้อดังรูป 1 B

ยาฉีดโบทูลินูมนี้ไม่มีผลต่อการสร้างและการเก็บสารสื่อประสาท acetylcholine จะมีผลยับยั้งการหลั่งเท่านั้น⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ โดยผลที่เกิดจากยาฉีดนี้จะออกฤทธิ์เฉพาะที่ส่วนปลายประสาทเท่านั้น แม้ว่าจะมีรายงานพบ retrograde axonal transport และ intraspinal transfer ของยาฉีดนี้⁽²⁴⁾ แต่ยังไม่มึผลแน่ชัดที่จะพิสูจน์ได้ทางคลินิก พบว่ามีความล่าช้าของเวลาในการออกฤทธิ์ของยาฉีดนี้คือ จะเห็นกล้ามเนื้อที่ถูกฉีดมีการอ่อนแรงลงใน 36-48 ชั่วโมงหลังการฉีด เนื่องจากต้องใช้เวลาในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาและ acetylcholine ซึ่งมี 3 ขั้นตอน คือ binding, internalization, inhibition of neurotransmitter release⁽⁴⁹⁾



รูป 1 A ในภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง มีการหลั่ง ACh จำนวนมาก จากปลายประสาทตรงรอยต่อระหว่าง neural membrane กับ muscle membrane จะทำให้เกิดการ depolarization

รูป 1 B เมื่อใช้ยาฉีดโบทูลินัมในการรักษา ยานี้จะไปจับกับปลายประสาทขัดขวางการหลั่ง ACh ทำให้ไม่เกิดการ depolarization จึงไม่มีการหดตัวของกล้ามเนื้อเกิดขึ้น

รูปที่ 1 แสดงการออกฤทธิ์ของ Botulinum toxin type A ในการขัดขวางการหลั่ง ACh ที่บริเวณ neuromuscular junction (จาก O'Brien C, Clinical Pharmacology of Botulinum toxin in; O'Brien C, Yablon S, Graham HK, et al, eds. Management of spasticity with botulinum toxin, a clinical monograph 1995)⁽⁵⁰⁾

ตารางที่ 2 แสดง fusion proteins ที่ถูกขัดขวางโดยยาฉีดโบทูลินัมต่าง ๆ⁽⁵⁰⁾

Toxin Type	Fusion Protein
A	SNAP-25
B	VMAP
C	SYNTOXIN
D	VMAP
E	SNAP-25
F	VMAP
G	UNKNOWN

ยาฉีดนี้คำนวณปริมาณโดย 1 ยูนิต หมายถึงปริมาณยาฉีดที่สามารถฆ่าหนู female Swiss-Webster ตาย 50 เปอร์เซ็นต์ของทั้งหมด (LD₅₀)⁽⁵¹⁾ และ 1 นาโนกรัมของยาฉีดเท่ากับ 2.5 ยูนิต ของยาฉีดที่ผลิตในสหรัฐอเมริกา

หรือที่ใช้ชื่อทางการค้าว่า Botox⁽⁵²⁾ และเท่ากับ 40 ยูนิตของยาฉีดที่ผลิตในอังกฤษ หรือที่ใช้ชื่อทางการค้าว่า Dysport⁽⁵³⁾ ได้มีการศึกษาพบว่า LD₅₀ ในมนุษย์จากการศึกษาในลิงโดยทั้งการฉีดเข้ากล้ามเนื้อและฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเท่ากับ 40 ยูนิตต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม⁽⁵⁴⁾ และปริมาณของยาฉีดที่ใช้ในการรักษา (therapeutic dose) เท่ากับ 1-400 ยูนิต ขึ้นกับขนาดของกล้ามเนื้อที่ฉีดหรือในเด็กจะให้ไม่เกิน 12 ยูนิตต่อน้ำหนักตัว 1 ก.ก.และไม่เกิน 400 ยูนิต⁽⁵³⁾

ข. น้ำยาฟีนอล

ฟีนอลจะออกฤทธิ์เฉพาะที่ต่อเส้นประสาท คือ block เส้นประสาทนั้น ทำให้เกิด anesthetic effect ทันทีหลังฉีดยา ต่อจากนั้นจะเกิด neuromuscular block ตามมาทำให้เกิด chemical axonotmesis เป็นเวลานานหลายเดือนก่อนจะเกิด regeneration^(37, 55, 56)

Dejong และ Wagman ปี1963⁽⁵⁷⁾ พบว่าตำแหน่งของการออกฤทธิ์ local anesthesia คือ ที่ ionic size pores ระหว่าง aliphatic molecules ซึ่งอยู่ที่ outer hydrophilic layer ของ bimolecular lipid membrane ของเส้นประสาท ฤทธิ์ local anesthetic คือ การ block influx ของ sodium ions ที่ผ่าน pores จึงไม่เกิด depolarization ฤทธิ์นี้จะเกิดในเวลา 50 วินาทีหลังการฉีดยาโดยจะมีผลต่อใยประสาทที่เล็ก ซึ่งจะมีพื้นที่ผิวด้านนอก มากกว่า ดังนั้นจึงพบว่า gamma fiber จะถูก block ก่อน alpha fiber อย่างไรก็ตามมีรายงานไม่พบว่ามีผลแตกต่างในการ block ของ nerve fiber ขนาดต่างกัน⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾

4. วิธีการฉีดยา

ก. วิธีการฉีดยาโบทูลินั่ม ชนิดเอ

ปัจจัยที่ควรคำนึงถึงในการฉีดคือปริมาณยาและตำแหน่งที่จะฉีดปริมาณของยาที่ใช้ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ ซึ่งพิจารณาในแง่ของความถี่และการกระจาย นั่นคือ มีกล้ามเนื้อมัดใดเกร็งตัวบ้าง ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ (contraction strength) และปริมาณกล้ามเนื้อ (muscle bulk) ขณะติดตามผลการรักษาควรประเมินความรุนแรงของการเกร็งตัว ซึ่งจะมีเกณฑ์ประเมินดังจะได้กล่าวต่อไป และควรประเมินการอ่อนแรงและการลีบเล็กของกล้ามเนื้อด้วย สำหรับตำแหน่งที่จะฉีดนั้นแพทย์ผู้ทำการฉีดควรมีความรู้ด้านกายวิภาคของกล้ามเนื้อและสรีรวิทยาการทำงานของกล้ามเนื้อเป็นอย่างดี การฉีดต้องให้ตรงกับตำแหน่งของ motor end plate (MEP) ของกล้ามเนื้อมัดที่ต้องการฉีด มีงานวิจัยพบว่า ถ้าฉีดห่างจาก MEP เพียง 0.5 ซม. จะทำให้ผลการรักษาลดลงถึง 50 เปอร์เซ็นต์⁽⁶¹⁾ และพบว่าปริมาณยาที่สูงจะช่วยให้ลดการเกร็งได้ดีขึ้น นอกจากนี้การฉีดหลายตำแหน่งในกล้ามเนื้อหนึ่งมัดได้ผลดีกว่าการฉีดเพียงตำแหน่งเดียวในปริมาณยาที่เท่ากัน⁽⁶²⁾ การฉีดอาจใช้เครื่อง electromyography (EMG) หรือไม่ก็ได้ กรณีที่กล้ามเนื้อมัดใหญ่และอยู่ตื้น เช่น gastrocnemius และ biceps brachii อาจไม่จำเป็นต้องใช้ แต่ในกรณีที่กล้ามเนื้อมัดเล็กและอยู่

ลึก เช่น flexor digitorum profundus จำเป็นต้องใช้เครื่อง EMG ช่วยในการหาตำแหน่ง MEP เพื่อช่วยให้การรักษาได้ผลดีใช้ปริมาณยาน้อยที่สุด และช่วยไม่ให้เกิดการกระจายของยาไปยังกล้ามเนื้อมัดอื่นที่ไม่ต้องการให้อ่อนแรงลงไปด้วย โดยทั่วไปแล้วจึงต้องใช้เครื่อง EMG ร่วมด้วย

ก่อนทำการฉีดยาควรอธิบายให้ผู้ป่วยและญาติทราบดังนี้

หลังจากฉีดยาแล้วประมาณ 36-48 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะเริ่มรู้สึกว่าการกล้ามเนื้อที่หดเกร็งอยู่นั้นคลายตัวลงและรู้สึกว่าการกล้ามเนื้อจะค่อย ๆ คลายตัวเพิ่มมากขึ้น ซึ่งระยะเวลาการออกฤทธิ์เต็มตัวของยานี้จะแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย หลังจากนั้นฤทธิ์ของยาจะคงอยู่ต่อไปอีกนานประมาณ 12-24 สัปดาห์ หลังจากนั้นถ้าผู้ป่วยมีอาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อขึ้นมาอีกครั้งแพทย์จะพิจารณาฉีดยาซ้ำได้อีก โดยต้องห่างจากการฉีดในครั้งก่อนเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน

ขั้นตอนการฉีดยา⁽⁶²⁾

1. คลำ ถ้ากล้ามเนื้อ และ เอ็นที่จะทำการฉีดยา
2. แพทย์ทำ passive range of motion ของข้อต่อตามพิสัยการเคลื่อนไหว
3. ให้คนไข้เกร็งกล้ามเนื้อมัดที่จะทำการฉีดยา แพทย์คลำกล้ามเนื้อเพื่อยืนยันตำแหน่งการฉีด
4. ให้คนไข้เกร็งกล้ามเนื้อมัดอื่นที่ไม่ต้องการฉีด
5. แทงเข็ม EMG ชนิดมีรูตรงกลางเคลือบด้วย teflon ในกล้ามเนื้อมัดที่ต้องการฉีด แล้วทำดังนี้
 - 5.1 ยืนยันตำแหน่ง โดยให้คนไข้เกร็งกล้ามเนื้อมัดที่จะฉีดยาอีกครั้ง เพื่อดูว่ามี motor unit potentials (MUPS) หรือไม่ ถ้ามีมากแสดงว่าปลายเข็มอยู่ในกล้ามเนื้อมัดที่ต้องการแล้ว
 - 5.2 เกร็งกล้ามเนื้อมัดที่ไม่ต้องการฉีดต้องไม่มี MUPS ให้เห็น
6. หาตำแหน่งที่ใกล้ motor point ซึ่งมี motor end plate มากที่สุด โดยได้ยินเสียง MUPS แหลหมเล็ก (crisp sound) ดูจากหน้าจอจะเห็น bi หรือ triphasic MUPS ที่มี

amplitudes โต ถ้าได้ยินเสียง “sea shell” คือเป็นตำแหน่งของ motor end plate แสดงว่า ปลายเข็มอยู่ในตำแหน่ง neuromuscular junction แล้ว

จากเทคนิคนี้สามารถจะฉีดยาได้ผลเต็มทีแม้ในกล้ามเนื้อมัดเล็ก ๆ ที่อยู่ลึกเช่น มัดเล็ก ๆ แต่ละมัดของ finger flexor หรือใช้ฉีดเฉพาะ flexor carpi ulnaris โดยที่ยาไม่เข้าไปใน flexor digitorum profundus โดยการ passive/active flexion/extension ของข้อมือและนิ้วมือก่อนฉีดยา

สำหรับระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยานั้นขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ คือ ปริมาณยาที่ฉีด ขนาดของกล้ามเนื้อ การใช้งานของกล้ามเนื้อ การทำกายภาพบำบัดต่อเนื่องหลังการฉีด และการใช้กายอุปกรณ์เสริมช่วย เช่น มีงานวิจัยเด็กสมองพิการ ที่มี equinovarus ขณะเดินเมื่อฉีด posterior tibialis แล้วให้ใส่ ankle foot orthosis จะพบว่าฤทธิ์ของยาอยู่ได้นานถึงกว่า 10 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ AFO อยู่ได้นานเพียง 4 เดือน เนื่องจากกล้ามเนื้อ posterior tibialis ถูกใช้งานตลอดเวลาขณะเดินโดยไม่ได้ใช้ AFO⁽⁵⁰⁾ และพบว่าคนไข้ที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง ฤทธิ์ของยาที่ฉีดจะอยู่นานกว่ากลุ่มคนไข้ที่มีภาวะ dystonia เนื่องจากภาวะ กล้ามเนื้อหดเกร็ง กล้ามเนื้อมีการอ่อนแรงร่วมด้วยการใช้งานจะน้อยกว่า⁽⁵⁰⁾

ข. วิธีการฉีดยาฟินอล

วิธีการฉีดยาฟินอลแบบ motor point block หรือ intramuscular neurolysis ควรอธิบายให้ผู้ป่วยและญาติทราบก่อนฉีดยาดังนี้⁽¹⁸⁾

1. หยุดรับประทานยาลดเกร็ง 2-3 วันก่อนฉีดยา
2. ในผู้ป่วยเด็กอาจต้องให้ยานอนหลับหรือยาชา ก่อนฉีดยา เนื่องจากระยะเวลาในการฉีดยาฟินอลนาน 1/2- 1 ชั่วโมง
3. มีอาการปวดขณะฉีดยาได้จากปลายเข็มตอกระตุ้นหาตำแหน่งฉีดยาและจากฤทธิ์ระคายเคืองเนื้อเยื่อของยาฟินอล
4. ปัสสาวะมีสีเทาคล้ายควินูรีได้จากยาฟินอลที่ขับออกมาทางปัสสาวะ

5. ห้ามตัดหรือดึงยึดกล้ามเนื้อส่วนที่ฉีดยา หรือใช้เข็มกล้ามเนื้อส่วนที่ฉีดยามากในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังฉีดยา

6. หลังฉีดยาบริเวณกล้ามเนื้อขาและสะโพก อาจทำให้มีการอ่อนแรงจับพาลันได้ ฉะนั้นต้องระวังในการเคลื่อนย้ายลำตัว และการเดิน

ขั้นตอนการฉีดยา⁽¹⁸⁾

1. หาตำแหน่งของ motor point คือตำแหน่งที่กระตุ้นด้วยไฟฟ้าโดยใช้ไฟที่ amplitude และ duration น้อยที่สุด แต่กล้ามเนื้อหดตัวแรงที่สุด ในผู้ที่เริ่มต้นฝึกฉีดยาสามารถดูตำแหน่ง motor point ได้จากแผนภูมิกล้ามเนื้อที่อยู่ลึกจะหา motor point ยากกว่าการใช้เครื่อง EMG จะดีกว่าใช้ electrical stimulation(ES) เนื่องจากสามารถเห็น compound muscle action potential (CMAP) จากหน้าจอได้ หาตำแหน่งที่ใช้ไฟเท่ากับตำแหน่งอื่นแต่ CMAP มี amplitude สูงที่สุด ส่วนการใช้ ES นั้นจะดูตำแหน่งที่กล้ามเนื้อหดตัวแรงที่สุด ซึ่งดูยากในกล้ามเนื้อมัดที่อยู่ลึก การกระตุ้นหาตำแหน่งควรใช้ surface electrical stimulator ดีกว่า needle electrical stimulator เพื่อไม่ให้เจ็บมาก ใช้ intensity ประมาณ 15-20 mA หรือ 120-150 mV duration 0.1 msec

2. แขนง needle electrode ที่ตำแหน่งส่วนต้นเหนือต่อ motor point เพื่อเข้าไปที่ intramuscular nerve และแขนง การฉีดยาเข้าที่ motor point โดยตรงจะลดอัตราการเกิด painful paresthesia แต่การกลับมาเกร็งอีกครั้งจะเกิดเร็วขึ้น เนื่องจากการฟื้นตัวงอกใหม่ของเส้นประสาทมายัง motor point จะเกิดเร็วขึ้น ถ้าฉีดส่วนต้นเหนือต่อ motor point มาก การฟื้นตัวงอกใหม่ของ intramuscular nerve มายัง motor point ก็จะใช้เวลานานขึ้น และการฉีดที่ intramuscular nerve ก็ฉีดเพียงตำแหน่งเดียวก็พอ ทำได้ง่ายกว่าการฉีดที่ motor point ซึ่งต้องฉีดหลายตำแหน่งเพื่อที่จะได้ block motor points ได้จำนวนมากที่สุด ก่อนแทง needle electrode อาจจะใช้ยาชาเฉพาะที่ เช่น xylocaine เพื่อลดอาการเจ็บขณะฉีดยา รอให้ xylocaine ออกฤทธิ์ จากนั้นใช้ไฟ 15-20 mA duration 0.1 msec กระตุ้น

หาตำแหน่งที่แน่นอนอีกครั้งด้วย needle electrode

3. ฉีดยาฟิโนล 5% ในน้ำเข้าไปได้ประมาณ 0.2-0.4 cc. แล้วรอ 1 นาที จึงใช้ไฟกระตุ้นอีกครั้ง เพื่อดูว่าการหดตัวของกล้ามเนื้อลดลงหรือหายไปหรือไม่ จากนั้นขยับเข็มไปหาตำแหน่งอื่นที่อยู่ใกล้เคียงต่อไป ในรายที่กล้ามเนื้อเกร็งมาก หรือมี clonus จำเป็นต้องฉีดยาหลายจุด เพื่อให้เกิด denervation ของกล้ามเนื้อมัดเล็กหลาย ๆ มัด

5. ลักษณะพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อหลังการฉีดยา

ก. ยาฉีดโบทูลินูมชนิด เอ⁽⁶³⁾

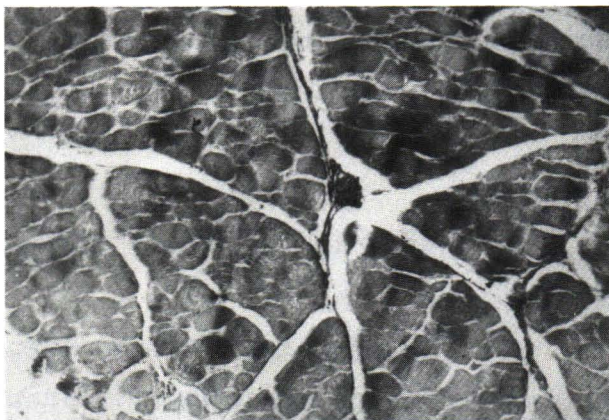
หลังการฉีด 7-10 วัน พบ collateral axonal sprouting เริ่มจากทั้ง preterminal, terminal และ ultraterminal ของ axon โดยเริ่มจาก unmyelinated terminal axon ส่วนเหนือต่อ end-plate และจาก axonal arborization เหนือต่อ end-plate และจาก nodes of Ranvier of myelinated parent preterminal axon นอกจากนี้พบ segmented end-plates ที่ถูกเลี้ยงโดย motor axon เดียวกัน และพบ multiple end plate ที่ถูกเลี้ยงโดย axonal processes จาก preterminal

axons อันอื่น

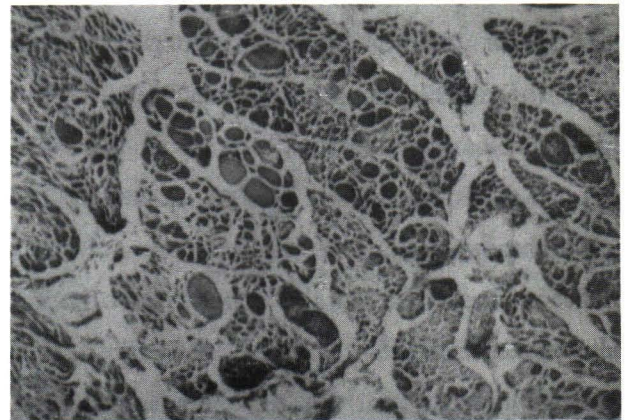
ภายใน 10-14 วัน จะเริ่มมีการลีบของกล้ามเนื้อ (muscle fiber atrophy) แต่ไม่พบการอักเสบ (inflammation) และการตายของกล้ามเนื้อ (necrotic changes) การลีบของกล้ามเนื้อนี้จะเกิดต่อไปอีก 4-6 อาทิตย์ ทำให้เห็นจากกล้องจุลทรรศน์ว่าใยกล้ามเนื้อมีขนาดแตกต่างกันใหญ่บ้างเล็กบ้างปนกัน ดังรูปที่ 2

ข. น้ำยาฟิโนล

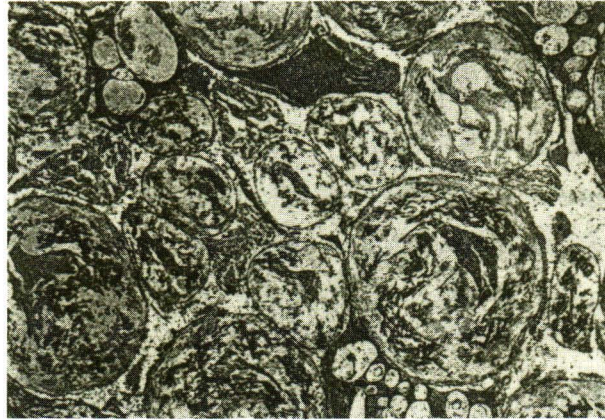
Halpern⁽⁶⁴⁾ ได้ศึกษาถึงลักษณะทางพยาธิวิทยาของเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ 1 สัปดาห์หลังฉีด 5% ฟิโนล ในหนูพบว่ามีการ degeneration และ demyelination ของ axons อย่างกว้างขวาง โดย endoneural tubes ยังปกติเกิดภาวะ axonotmesis มีกล้ามเนื้อลีบและกล้ามเนื้อตายตามมาดังรูปที่ 3 ภาวะ axon regeneration จนกระทั่งถึง motor end plate ใช้เวลานานหลายเดือน ดังนั้นฤทธิ์ของยาฟิโนล ที่ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวจึงอยู่หลายเดือนหรืออาจนานเป็นปี



รูปที่ 2 A. แสดงลักษณะของกล้ามเนื้อที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์ในภาวะปกติ⁽⁶³⁾



รูปที่ 2 B. แสดงลักษณะของกล้ามเนื้อที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์ หลังการฉีดยาโบทูลินูม ชนิดเอ พบการลีบเล็กของกล้ามเนื้อ โดยไม่พบการอักเสบและการตายของกล้ามเนื้อ⁽⁶³⁾



รูปที่ 3. แสดงลักษณะของเส้นประสาทและกล้ามเนื้อที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์ พบกล้ามเนื้อลีบกล้ามเนื้อตายมี degeneration และ demyelination ของ axon อย่างมาก⁽⁶⁴⁾

6. ข้อควรระวังในการใช้

ก. ยาฉีดโบทูลินูม ชนิดเอ

สำหรับฤทธิ์ข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ของยาชนิดนี้ แบ่งเป็น 2 ระยะ⁽⁶¹⁾ คือ

ระยะสั้น (immediate side effect) ได้แก่ การกระจายของยาไปยังกล้ามเนื้อที่อยู่ใกล้เคียง ทำให้เกิดการอ่อนแรงด้วย⁽⁶¹⁾ ที่เห็นได้ชัดเจนทางคลินิก คือ การฉีกกล้ามเนื้อ orbicularis oculi ในการรักษาภาวะ blepharospasm แล้วมีอาการหนังตาตก (ptosis) จากการกระจายของยาไปยังกล้ามเนื้อ levator palpebrae หรือการฉีกกล้ามเนื้อ sternocleidomastoid เพื่อรักษาภาวะ torticollis แล้วมีอาการกลืนลำบาก (dysphagia) จากการกระจายของยาฉีดไปยังกล้ามเนื้อ pharyngeal constrictors Shaari และคณะ⁽⁶⁵⁾ ปี 1991 พบว่า muscle fascia สามารถลดการกระจายของยาไปยังกล้ามเนื้อข้างเคียงได้เพียง 19% และพบมีการซึมผ่าน (diffusion) ของยาผ่าน fascia นี้ไปยังกล้ามเนื้อข้างเคียงได้ อาการอื่นที่พบคือเลือดคั่งในกล้ามเนื้อ (hematoma) จากการฉีกขาดของเส้นเลือดโดยเข็มฉีดยา แต่พบน้อยมาก

ระยะยาว (long-term side effect) คือ เกิดการดื้อยา (resistance) เชื่อว่ามีภูมิต้านทาน (antibody) ต่อยา

เกิดขึ้นหรือเกิดการสร้างส่วนของโปรตีนซึ่งยับยั้งการดูดซึมยา จะพบว่าผู้ป่วยต้องการปริมาณยาที่มากขึ้น หรือต้องฉีดซ้ำในระยะเวลาที่เร็วขึ้นกว่าเดิม⁽⁶¹⁾ นอกจากนี้เมื่อตรวจด้วย single fiber EMG จะพบความผิดปกติมากกว่าลักษณะทางคลินิก^(66,67)

สำหรับหญิงมีครรภ์ ไม่ควรฉีดยานี้ เนื่องจากยังไม่ทราบผลที่แน่ชัดต่อทารกในครรภ์ รวมทั้งหญิงที่ให้นมบุตรด้วย ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่ใช้ยา aminoglycosides และในผู้ป่วยที่เป็นโรคทาง neuromuscular transmission defects เช่น myasthenia gravis

ข. น้ำยาฟิโนล

ฤทธิ์ข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ของยาฉีดฟิโนล ได้แก่⁽¹⁸⁾

1. Phlebotrombosis ของกล้ามเนื้ออ่อนแอและโคนขา เกิดเนื่องจากใช้ยาฟิโนลจำนวนมากหรือแทงเข็มหลายจุดในกล้ามเนื้อคนไข้จะมีอาการปวดและบวมตรงบริเวณที่ฉีดยา จากนั้นจะบวมทั้งขา

2. การบาดเจ็บของเส้นประสาทส่วนปลายมักเกิดในส่วนของแขน เนื่องจากเส้นประสาท median และ ulnar อยู่ใกล้กับกล้ามเนื้อ flexor มาก

3. กล้ามเนื้ออ่อนแรง อาจเกิดการอ่อนแรงมากจนกล้ามเนื้อนั้นกลับมาทำงานไม่ได้

4. มีนงงศีรษะ เกิดได้หลังฉีดยาและหายไปเองในเวลา 5-10 นาที

5. เพิ่มการเกร็งของกล้ามเนื้อมัดที่ทำงานตรงกันข้าม (antagonist) กับกล้ามเนื้อมัดที่ฉีดยา ที่พบได้คือหลังฉีดยาที่กล้ามเนื้อ hamstrings แล้วเกิดการเกร็งของกล้ามเนื้อ quadriceps ทำให้เข้าเหยียด ตรง เกิดเนื่องจากการลดลงของ reflex reciprocal inhibition ในกล้ามเนื้อมัดที่ทำงานตรงกันข้าม เมื่อมีการลดลงของ reflex activity ในกล้ามเนื้อมัดที่ทำงานร่วม (agonist)

7. การเลือกยาโบทูลินัม ชนิดเอ หรือน้ำยาฟิโนล ในการรักษาภาวะหดเกร็ง

Simpson DM ปี 1995 พบว่ายาฉีดโบทูลินัม ชนิดเอมีข้อดีหลายประการดังนี้ คือ

1. ไม่จำเป็นต้องใช้ยานอนหลับหรือยาสลบ
 2. อาการปวดขณะฉีดยาไม่มากนัก ยาไม่มีฤทธิ์ระคายเคือง
 3. ระยะเวลาในการฉีดยาไม่นาน เหมาะในผู้ป่วยเด็ก
 4. ถ้ามีการกระจายของยาไปยังกล้ามเนื้อมัดอื่นที่ไม่ต้องการให้อ่อนแรงกำลังของกล้ามเนื้อจะค่อย ๆ กลับคืนมาในเวลาไม่นานนัก
 5. ฤทธิ์ของยาอยู่ยาวนานหลายเดือน แต่ไม่ได้อยู่ตลอดไป (reversible) จึงเหมาะมากที่จะใช้ ในรายที่ยังมีการฟื้นกลับคืนในเวลาไม่นานนัก
 6. ไม่มีฤทธิ์ข้างเคียงที่เป็นอันตรายต่อร่างกายเมื่อใช้ฉีดโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ
- เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ฟิโนล ซึ่งมีฤทธิ์เฉพาะที่กล้ามเนื้อมัดที่ต้องการลดการเกร็งตัวเช่นกันได้ผลดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3. เปรียบเทียบคุณสมบัติของยาฉีดโบทูลินัม ชนิดเอและน้ำยาฟิโนล⁽⁶⁸⁾

คุณสมบัติ	ยาฉีดโบทูลินัม ชนิดเอ	น้ำยาฟิโนล
1. กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism)	neuromuscular blocking ชนิด presynaptic คือ ยับยั้งการหลั่งสาร acetylcholine ทำให้ไม่เกิดขบวนการ depolarization	Intramuscular neurolysis โดย denature protein ทำลาย axons
2. ระยะเวลาการออกฤทธิ์ (duration)	3 - 6 เดือน	อาจนานถึง 3 ปี
3. ข้อบ่งชี้	- ในรายที่มีการฟื้นคืนของระบบประสาทอยู่ - ใช้ได้ในรายที่กล้ามเนื้อหดตัวผิดปกติอื่น ๆ นอกเหนือจาก ภาวะ spasticity ได้ชื่อ เช่น dystonia, tremor, tic etc.	- ในรายที่ไม่มีการฟื้นกลับคืนของระบบประสาทอีกแล้ว - ใช้ได้เฉพาะใน spasticity เท่านั้น
4. ข้อดี	- ไม่มีอาการเสียวร้าวตามเส้นประสาท (paresthesia) - ไม่ปวดขณะฉีดยา - ไม่พบการอักเสบระคายเคืองเฉพาะที่ฉีดยา (irritant effect)	- ราคาถูกกว่า

ตารางที่ 3. (ต่อ)

คุณสมบัติ	ยาฉีดโบทูลินูม ชนิดเอ	น้ำยาฟีนอล
5. ข้อเสีย	- ราคาแพงกว่า	- มีอาการเสียวร้าวตามเส้นประสาท เมื่อใช้ในกรณี mixed sensory-motor nerve block - ปวดขณะฉีดยา - มีการอักเสบระคายเคืองเฉพาะที่ที่ฉีดยาและมีฤทธิ์ข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ดังที่กล่าวมาแล้ว - ฤทธิ์อยู่นาน แก้ไขกลับคืนยาก
6. ปริมาณที่ให้ได้สูงสุดแต่ละครั้ง (limited dose)	- 400 ยูนิต	20 ml of 5% aqueous solution
8. การวางแผนการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งด้วยยาฉีดโบทูลินูมชนิด เอ และน้ำยาฟีนอล ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งนี้เป็นภาวะที่พบได้บ่อย		ทางเวชศาสตร์ฟื้นฟูระบบประสาท (neuromodulation) ซึ่งภาวะนี้มีทั้งข้อดีและข้อเสียต่อผู้ป่วยดังตารางที่ 4 ดังนั้นการรักษาภาวะนี้แพทย์ผู้ทำการรักษาจำเป็นต้องมีเป้าหมาย

ตารางที่ 4. แสดงข้อดีและข้อเสียของภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง⁽⁶⁹⁾

ข้อดี	ข้อเสีย
1. ช่วยในการเหยียดข้อสะโพกและข้อเข่าขณะทรงตัวยืนและเดิน	1. ควบคุมการเคลื่อนย้ายลำตัวจากเตียงไปยังรถนั่ง หรือเคลื่อนย้ายลำตัวในเตียง
2. ช่วยเพิ่มการไหลเวียนโลหิตของร่างกายโดยการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อขา จะช่วยบีบเส้นโลหิตให้มีการไหลเวียนเลือด	2. กรณีกล้ามเนื้อ hip adductor หรือ hip flexor เกร็งตัวหรือกรณีกล้ามเนื้อ flexor digitorum หรือ thumb adductor เกร็งตัว (thumb-in-palm) จะควบคุมการทำความสะอาดร่างกาย
3. ลดการบวม โดยแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อ	3. ทำกิจวัตรประจำวันไม่ได้
4. ลดการเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (deep vein thrombosis)	4. เกิดแผลที่ผิวหนัง จากการที่กล้ามเนื้อเกร็งตัว ทำให้กระทบกับวัสดุที่อยู่ใกล้เคียง เช่น ข้อเท้าชนกับ heel loop บนรถเข็นนั่ง (wheel chair)
5. ช่วยคงปริมาณกล้ามเนื้อ ลดการเกิดการลีบเล็กของเล็กของกล้ามเนื้อ	5. เกิดแผลกดทับได้ง่ายจากการพลิกตัวบนเตียงยาก
6. ช่วยคงปริมาณแร่ธาตุในกระดูก (bone mineralization)	6. ควบคุมการนอนหลับจากอาการปวดขณะกล้ามเนื้อเกร็งตัว
7. การเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ intercostal หรือ abdominal ช่วยให้การไอเอาเสมหะในปอดออกได้ง่ายขึ้น และช่วยลดภาวะ paradoxical breathing ทำให้ vital capacity เพิ่มขึ้น	

ตารางที่ 5. แสดงเป้าหมายการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งด้วยยาฉีดโบทูลินัม ชนิด เอ และน้ำยาฟีนอล

เป้าหมายการรักษา

1. ลดปวดและความถี่ในการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ
2. เพิ่มพิสัยการเคลื่อนไหวของข้อ ป้องกันข้อยึดติด
3. ความสวยงาม
4. การทำความสะอาดได้ง่าย
5. ใส่กายอุปกรณ์เสริม(orthosis) ได้
6. การทำงานและการเคลื่อนไหวดีขึ้น
7. คุณภาพชีวิตดีขึ้น
8. เลี่ยงการผ่าตัดก่อนเวลาอันสมควร

การรักษาที่แน่นอนดังตารางที่ 5 ควรประเมินว่าหลังการรักษาแล้วจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยหรือไม่และควรลดการเกร็งของกล้ามเนื้ออย่างน้อยเพียงใดจึงจะไม่เป็นผลเสียต่อผู้ป่วย ในความคิดเห็นของผู้เขียนเห็นว่าปัญหาที่สำคัญที่สุดในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งด้วยยาโบทูลินัม ชนิดเอ และฟีนอล ดังกล่าวมาแล้วนี้ คือ การพิจารณาว่า ผู้ป่วยรายใดที่เหมาะสมกับการฉีดยา และถ้าเหมาะสมควรฉีดที่กล้ามเนื้อมัดใด ฉีดปริมาณมากน้อยเพียงใด ตัวอย่างเช่นผู้ป่วยที่มีปัญหา flexor hypertonicity หลังอัมพาตหลอดเลือดสมอง ซึ่งมีความต้องการที่จะกลับมาใช้มือในการทำงานอีกครั้งหนึ่ง แพทย์ควรพิจารณาว่าขณะที่ metacarpophalangeal (MCP) flexion มีการเกร็งตัวทำให้แบมือออกไม่ได้นั้น ยังคงมีความตึงตัวของกล้ามเนื้อ extensor อยู่หรือไม่ ถ้ากล้ามเนื้อ extensor ยังมีความแข็งแรงอยู่ หลังการฉีดยาเพื่อลดการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ flexion แล้วผู้ป่วยก็จะสามารถใช้มือข้างนั้นทำงานได้ และแพทย์ยังต้องพิจารณาปริมาณของยาให้เหมาะสม มิให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ flexor มากจนเกินไป จนกำมือไม่ได้อีกด้วยหรือในผู้ป่วยที่มีความอ่อนแรงของขาเดินโดย hip circumduction และ knee extension การฉีดยาในกรณีนี้จะไม่ช่วยให้เรื่องของการเดินดีขึ้น แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมี

spastic equinovarus ทำให้ใส่ ankle foot orthosis ไม่ได้ ไม่มี heel strike ขณะเดิน การฉีดยาที่ gastrocnemius และ tibialis posterior จะช่วยผู้ป่วยได้มาก เป็นต้น หรือในผู้ป่วย cerebral palsy ที่มี hyperflexed hand มานาน 10 ปี ผลการตรวจทางคลื่นไฟฟ้ากล้ามเนื้อไม่พบ motor unit ที่ wrist flexors เหลืออยู่และมี fixed capsular contraction ผู้ป่วยรายนี้ไม่สมควรนำมาฉีดยา เนื่องจากไม่ใช่ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง (spasticity) แต่เป็นภาวะกล้ามเนื้อหดรั้งยึดติด (contracture) ไปเสียแล้ว

แพทย์ผู้ทำการรักษาผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง ด้วยยาฉีดโบทูลินัมชนิดเอและฟีนอลนี้ควรพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ ดังตารางที่ 6 รวมด้วย

ตารางที่ 6. ปัจจัยที่ควรพิจารณาก่อนทำการฉีดยา⁽⁷⁰⁾

ปัจจัยที่ควรพิจารณาก่อนการฉีดยา

1. ลักษณะความพิการ
2. เป้าหมายการรักษาทั้งระยะสั้นและระยะยาว
3. ลักษณะทางกายวิภาคของส่วนที่จะฉีดยา
4. ลักษณะทางชีวกลศาสตร์(biomechanic)
5. ภาวะที่ฉีดยาแล้วไม่ดีขึ้น เช่น ภาวะกล้ามเนื้อหดรั้งข้อยึดติด

การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหดเกร็งด้วยยาฉีดนั้น จะประสบผลสำเร็จหรือไม่ สิ่งสำคัญที่สุดคือ การเลือกผู้ป่วยและการตั้งเป้าหมายการรักษา ผู้ป่วยที่มีการทำงานของทั้งกล้ามเนื้อ antagonist และ agonist เหลืออยู่จึงจะมีการทำงานที่ดีขึ้นได้หลังการรักษา ผู้ป่วยเด็กที่มีสมองพิการ เหมาะที่จะนำมารักษาเมื่ออายุอยู่ในช่วง 2-6 ปี ส่วนผู้ป่วย โรคหลอดเลือดสมอง และ บาดเจ็บทางสมอง ควรรักษาภายใน 3-12 เดือน ถ้าการรักษาช้าไปกว่าช่วงเวลาดังกล่าวการตั้งเป้าหมายการรักษาควรมุ่งเน้นไปด้านความสวยงาม และการทำความสะอาด มากกว่าหวังผลด้านเพิ่มการทำงาน (functional gains)⁽⁷⁰⁾

9. การประเมินผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง

การประเมินผู้ป่วยก่อนและหลังการฉีดยาโบทูลินัม ชนิดเอ และพินอลีนมีความสำคัญมาก เพื่อจะได้พิจารณาเป้าหมายการรักษา วางแผนการรักษา ประเมินผลการรักษาได้อย่างดี การประเมินมีทั้งเกณฑ์ทางคลินิก (clinical assessment) และเกณฑ์ทางห้องปฏิบัติการ (laboratory assessment) ซึ่งเป็นการประเมินเชิงปริมาณ (quantitative assessment)

เกณฑ์ทางคลินิก

1. Deep tendon reflex

2. Ashworth scale และ Modified ashworth scale ใช้บอกความตึงตัวของกล้ามเนื้อเป็นเกณฑ์ที่นิยมใช้มากที่สุด

3. Hygiene scale ใช้บอกความรุนแรงของการเกร็งของ hip adductors ได้

4. Bilateral adductor tone

5. Pain scale

6. Spasm frequency score

7. Range of motion ทั้ง active และ passive

8. Gait pattern & Deviations และ Physician rating scales (PRS)

9. Fugl-Meyer Scale

10. Functional assessment scales เช่น Functional Independence Measurement (FIMS) เพื่อดูความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน

เกณฑ์ทางห้องปฏิบัติการ

1. The excitability of the stretch reflex pathway โดยศึกษา H (Hoffman) reflex, H/M (direct motor response) ratio

2. 24 hours monitoring of EMG activity associated with spasm

3. Quantitative gait analysis

10. การรักษาทางเวชศาสตร์ฟื้นฟูหลังการฉีดยาโบทูลินัม ชนิดเอ และน้ำยาพินอล

หลังการฉีดยาแล้วผลที่ได้จะดีหรือไม่ขึ้นอยู่กับการรักษาทางเวชศาสตร์ฟื้นฟูเป็นสำคัญ ได้แก่

1. Therapeutic exercise ประการแรก คือการออกกำลังกายเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ antagonist เนื่องจากภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งที่เป็นมานาน จะมีการตึงยึดของกล้ามเนื้อ antagonist เป็นเวลานานจนเกิดการเสียความตึงตัวไป จำเป็นต้องได้รับการฟื้นฟูความตึงตัวและความแข็งแรง

นอกจากนี้ควรเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อมัดอื่นที่ไม่ได้มีการเกร็งตัวด้วย เพื่อช่วยการทำงานให้ดีขึ้น สำหรับกล้ามเนื้อที่หดเกร็งซึ่งได้รับการฉีดยาไปแล้วนี้ควรให้ flexibility exercises คือ เพิ่มความยืดหยุ่นและเพิ่มพิสัยการเคลื่อนไหวของข้อนั้นเอง

ลำดับสุดท้ายคือ การฝึก proprioceptive input โดยการออกกำลังกายที่มีการลงน้ำหนักผ่านข้อต่อเพื่อให้มีการรับรู้การเคลื่อนไหวของข้อที่เกี่ยวข้องกับการเกร็งตัวและฝึกการทรงตัว (balance) ตลอดจนความทนทาน (endurance) ในการทำงาน

2. การฝึกเดิน โดยฝึก การประสานงานกัน และ reciprocal exercises เช่น การเดินแกว่งแขนสองข้างสลับกันไปมา ฝึกการประสานการเคลื่อนไหวระหว่างมือและขา รวมทั้งข้อต่าง ๆ

3. การใช้เครื่องมือทางกายภาพบำบัด (modalities) ไม่พบข้อห้ามในการใช้เครื่องมือทางกายภาพบำบัด หลังการฉีดยานี้ควรใช้ความเย็นและความร้อน, รวมทั้ง electric stimulation ร่วมด้วย เพื่อให้ได้ผลดีเร็วยิ่งขึ้น

4. การใช้กายอุปกรณ์เสริมเป็นสิ่งสำคัญที่จำเป็นต้องพิจารณาว่าสมควรให้หรือไม่ ช่วยให้การทำงานของกล้ามเนื้อที่เกร็งตัวดีขึ้นหรือไม่ ซึ่งต้องอาศัยความรู้ทางชีวกลศาสตร์เป็นอย่างมาก

5. การให้ความรู้แก่ผู้ป่วย ผู้ป่วยต้องเรียนรู้การทำงานของข้อต่อและกล้ามเนื้อใหม่หลังจากภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งลดแล้วเพื่อฝึกให้เกิดความเคยชินกับการเปลี่ยนแปลงทางชีวกลศาสตร์ใหม่นี้

สรุป

การรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง ปัจจุบันยังได้ผลไม่ดีนักในเมืองไทย ยาฉีดโบ툴ินูม ชนิดเอ เป็นทางเลือกใหม่ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในสหรัฐอเมริกาและยุโรป ประสิทธิภาพในการลดการเกร็งดีมาก เนื่องจากออกฤทธิ์เฉพาะที่กล้ามเนื้อมัดที่ฉีด มีฤทธิ์ข้างเคียงน้อยมาก และสามารถกำหนดระดับการลดลงของการเกร็งได้ตามปริมาณยาที่ใช้ฉีด แต่ยังมีปัญหาในเรื่องราคาค่อนข้างสูง การฉีดน้ำยาฟิโนลชนิด intramuscular nerve block หรือ motor point block เป็นอีกทางเลือกหนึ่งแต่ต้องทำการฉีดโดยระมัดระวัง เพื่อให้เกิดฤทธิ์ข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์น้อยที่สุด การวางแผนก่อนการรักษา การประเมินผู้ป่วยอย่างละเอียด และการตั้งเป้าหมายการรักษา ตลอดจนการคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้การรักษาได้ผลเป็นที่น่าพอใจ การฉีดยาทั้งสองตัวนี้จึงเป็นทางเลือกที่ควรนำมาใช้ในเมืองไทยด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบพระคุณ

1. ศาสตราจารย์นายแพทย์เสก อักษรานุเคราะห์ ที่ได้ให้คำแนะนำในการเขียนบทความพิเศษนี้

2. Associate Prof. Dr. Michell F. Brin และ Associate Prof Dr. David Simpson แห่ง Mount Sinai Hospital เมือง New York รัฐ New York ประเทศสหรัฐอเมริกา Associate Prof. Dr. Cristopher O' Brien แห่ง Colorado Neurological Institute เมือง Denver รัฐ Colorado ประเทศ สหรัฐอเมริกา ซึ่งเป็นผู้สอนเทคนิคการประเมินผู้ป่วยและการฉีดยาลดภาวะหดเกร็งของกล้ามเนื้อ

อ้างอิง

1. Little JW, Merritt JL. Spasticity and associated abnormalities of muscle tone. In: Delisa JA, ed. Rehabilitation Medicine : Principles and Practice. Philadelphia: Lippincott, 1988 ;565-84

2. Carlidge NE, Hudgson P, Weightman DA. Comparison of baclofen and diazepam in the treatment of spasticity. J Neurol Sci 1974 Sep; 23(1): 17-24
3. Garland DE, Lilling M, Keenan MA. Percutaneous phenol blocks to motor points of spastic forearm muscles in head-injured adults. Arch Phys Med Rehabil 1984 May; 65(5): 243-5
4. Keenan MA, Tomas ES, Stone L, Gersten LM. Percutaneous phenol block of the musculocutaneous nerve to control elbow flexor spasticity. J Hand Surg 1990 Mar; 15(2): 340 - 6
5. Young RR. Physiologic and pharmacologic approaches to spasticity. Neurol Clin 1987 Nov; 5(4): 529-39
6. Scharz EJ. Historical perspective. In : Jankovic J, Hallett M, eds. Therapy with Botulinum Toxin. New York : Marcel Dekker, 1994.
7. Scott AB. Botulinum toxin injection into extra-ocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology 1980 Oct; 87(10): 1044-9
8. Das TK, Park DM. Botulinum toxin in treating spasticity. Br J Clin Pharmacol 1989 Nov; 43(11): 401-3
9. Hesse S, Friedrich H, Domasch C, Mauritz KH. Botulinum toxin therapy for upper limb flexor spasticity: preliminary results. J Rehabil Sci 1992; 5: 98-101
10. Koman LA, Mooney JF 3d, Smith B, Goodman A, Mulvaney T. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. J Pediatr Orthop 1993 Jul-Aug; 13(4): 489-95
11. Cosgrove AP, Graham HK. Botulinum toxin A in the management of children with cerebral

- palsy. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1992; 74-B (Suppl II): 135-6
12. Calderon-Gongalez R, Calderon- Sepulveda R.F. Pathophysiology of spasticity and the role of botulinum toxin in its treatment. *Acta Neuroepidiatr* 1994; 1: 44-57
 13. Snow BJ, Tsui JKC, Bhatt MH, Varelas M, Hashimoto SA, Calne DB. Treatment of spasticity with botulinum toxin : a double-blind study. *Ann Neurol* 1990 Oct; 28(4): 512-5
 14. Hesse S, Lucke D, Malezic M, Bertelt C, Friedrich H, Gregoric M, Mauritz KH. Botulinum toxin treatment for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1994 Nov; 57(11): 1321-4
 15. Brin MF, Blitzer A, Stewart C. Disorders with excessive muscle contraction : candidates for treatment with intramuscular botulinum toxin ("botox"). In : Das Gupta BR, ed. *Botulinum and Tetanus Neurotoxins : Neurotransmission and Biomedical Aspects*. New York : Plenum, 1993 : 559-76.
 16. Brin MF. Interventional neurology : treatment of neurological conditions with local injection of botulinum toxin. *Arch Neurobiol* 1991; 54 Suppl:173-89
 17. International conference on botulinum toxin : basic science and clinical therapeutics. Munich, Germany, June 14-16, 1995. *Mov Disord* 1995 May; 10(3): 361-408.
 18. Award EA, Dykstra D. Treatment of spasticity by neurolysis In: Kottke FJ, Stillwell GK, Lehmannn JF, eds. *Krusen's Handbook of Physical Medicine and Rehabilitation*. 4th ed. Philadelphia; WB Saunder, 1990:1154-61
 19. Nathan PW. Intrathecal phenol to relieve spasticity in paraplegia. *Lancet* 1959 Dec 19; 2(7112): 1099-102
 20. Nathan PW. Chemical rhizotomy for relieve of spasticity in ambulant patients. *Br Med J* 1965 Apr 24; 1(5442): 1096-100
 21. Putnam TJ, Hampton AO. A technique of injection in the gasserian ganglion under roentgenographic control. *Arch Neurol Psychiat* 1936 Jan; 35(1): 92-8
 22. Tamura K. Histopathological studies of the spinal cord following subarachoid block using phenol, clinical and experimental studies. *Masui Jpn J Anesthesiol* 1975 Jul; 24(7): 681-94
 23. Khalili AA. Harmel MN, Forster S, Benton JG. Management of spasticity by selective peripheral nerve block with dilute phenol solutions in clinical rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1964 Oct; 45(10): 513-9
 24. Khalili AA, Betts HB. Peripheral nerve block with phenol in the management of spasticity: indications and complications. *JAMA* 1967 Jun 26; 200(13): 1155-7
 25. Katz J, Knott LW, Feldman DJ. Peripheral nerve injections with phenol in the management of spastic patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1967 Feb; 48(2): 97-9
 26. Garland DE, Keenan MA. Orthopaedic strategies in the management of the adult head-injured patient. *Phys Ther* 1983 Dec; 63(12): 2004-9
 27. Moritz U. Phenol block of peripheral nerves. *Scand J Rehabil Med* 1973; 5(4): 160-3
 28. Keenan MA, Gorai AP, Smith CW, Garland DE. Intrinsic toe flexion deformity following correction of spastic equinovarus deformity in

- adults. *Foot Ankle* 1987 Jun; 7(6): 333-7
29. Glass A, Cain HD, Liebgold H, Mead S. Electromyographic and evoked potential responses after phenol blocks of peripheral nerves. *Arch Phys Med Rehabil* 1968 Aug; 49(8): 455-9
30. Brattstrom M, Moritz U, Svantesson G. Electromyographic studies of peripheral nerve block with phenol. *Scand J Rehabil Med* 1970;2(1): 17-22
31. Simpson DM, Treatment of spasticity with botulinum toxin. Annual meeting of American Academy of Neurology. Seattle, Washington. May 6-13, 1995.
32. Garland DE, Lilling M, Keenan MA. Percutaneous phenol blocks to motor points of spastic forearm muscles in head-injured adults. *Arch Phys Med Rehabil.* 1984 May; 65(5): 243-5
33. Garland DE, Lucie RS, Waters RL. Current uses of open phenol nerve block for adult acquired spasticity. *Clin Orthop* 1982 May; 165: 217-22
34. Botte MJ, Keenan MA. Brain injury and stroke. In: Gelberman RH. ed. *Operative Nerve Repair and Reconstruction*. Philadelphia: JB Lippincott, 1991: 1415-51
35. Keenan MA, Botte MJ. Technique of percutaneous phenol block of the recurrent motor branch of the median nerve. *J Hand Surg (Am)* 1987 Sep; 12A(5): 806-7
36. Braun RM, Hoffer MM, Mooney V, McKeever J, Roper B. Phenol nerve block in the treatment of acquired spastic hemiplegia in the upper limb. *J Bone Joint Surg (Am)* 1973 Apr; 55A(3): 580-5
37. Botte MJ, Abrams RA, Bodine-Fowler SC. Treatment of acquired muscle spasticity using phenol peripheral nerve blocks. *Orthopaedics* 1995 Feb; 18(2):151-9
38. Botte MJ. Extremity problems in spinal cord injury. In: Nickel VL., Botte MJ. eds. *Orthopaedic Rehabilitation*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1992.
39. Halpern D, Meelhuysen FE. Phenol motor point block in the management of muscular hyper-tonia. *Arch Phys Med Rehabil* 1966 Oct; 47(10): 659-64
40. Halpern D, Meelhuysen FE. Duration of relaxation after intramuscular neurolysis with phenol *JAMA* 1967 Jun 26; 200(13): 1152-4
41. Khalili AA, Benton JG. A physiologic approach to the evaluation and the management of spasticity with procaine and phenol nerve block: including a review of the physiology of the stretch reflex. *Clin Orthop* 1966 Jul-Aug; 47: 97-104
42. Botte MJ, Keenan MA. Percutaneous phenol blocks of the pectoralis major muscle to treat spastic deformities. *J Hand Surg (Am)* 1988 Jan; 13A (1): 147-9
43. Botte MJ, Nakai RJ, Waters RL, McNeal DR, Rubayi S. Motor point delineation of the gluteus medius muscle for functional electrical stimulation: an in vivo anatomic study. *Arch Phys Med Rehabil* 1991 Feb; 72(2): 112-4
44. Simpson LL. Kinetic Studies on the interaction between botulinum type A and the cholinergic neuromuscular junction. *J Pharmacol Exp Ther* 1980 Jan; 212(1): 16-21
45. Das Gupta BR. Structure of botulinum neurotoxin. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy with Botulinum Toxin*. New York: Marcell Pekker, 1994:15-40

46. Simpson LL. Peripheral actions of the botulinum toxins. In : Simpson LL, ed. Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin. New York: Academic Press, 1989:153-78
47. Coffied JA, Considine RV, Simpson LL. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxins. In: Jankovic J, Hallett M, eds. Therapy with Botulinum Toxin. New York: Marcell Dekker, 1994:1-13
48. Gundersen CB. The effects of botulinum toxin on the synthesis, storage and release of acetylcholine. Prog Neurobiol 1980; 14(2-3): 99-119
49. Coffield JA, Considine RV, Simpson LL. The site and mechanism of action of botulinum toxin. In: Jankovic J, Hallett M, eds. Therapy in Botulinum Toxin. New York: Marcell Dekken, 1994:3-13
50. O'Brien C. Clinical pharmacology of botulinum toxin. In: O'Brien C, Yablon S, Graham HK. eds. Management of Spasticity with Botulinum toxin: a Clinical Monograph. Littleton: Postgraduate Institute of Medicine 1995.
51. Sellin LC. The action of botulinum toxin at the neuromuscular junction. Med Biol 1981 Feb; 59(1): 11-20
52. Brin MF, Blitzer A. Botulinum toxin : dangerous terminology errors. JR Soc Med 1993 Aug; 86(8): 493-4
53. Quinn N, Hallett M. Dose standardization of botulinum toxin. Lancet 1989 Apr 29; 1(8644): 964
54. Scott A B, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. Mov Disord 1988; 3(4): 333-5
55. Moller JE, Helweg-Larson J, Jacobsen E. Histopathological lesions in the sciatic nerve of the rat following perineural application of phenol and alcohol solutions. Dan Med Bull 1969 Apr; 16(4): 116-9
56. Schaumburg HH, Byck R, Weller RO. The effect of phenol on peripheral nerve. A histological and electrophysiological study. Neuropathol Exp Neurol 1970;29(4): 615-30
57. De Jong RH, Wagman IH. Physiological mechanisms of peripheral nerve block by local anesthetics. Anesthesiology 1963 Sep-Oct; 24(5): 684-772
58. Nathan PW. Treatment of spasticity with perineural injections of phenol. Dev Med Child Neurol 1969 Jun; 11(3): 384
59. Smith MC. Histological findings following intrathecal injections of phenol solutions for relief of pain. Br J Anaesth 1964 Jul; 36(7): 387-406
60. Halpern D. Histologic studies in animals after intramuscular neurolysis with phenol. Arch Phys Med Rehabil 1977 Oct; 58(10): 438-43
61. Calderon-Gonzalez R, Calderon Sepulveda RF. Pathophysiology of spasticity and the role of botulinum toxin in its treatment. Acta Neuropediatrica 1994;1:45-57
62. Shaari CM, Sanders I. Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. Muscle Nerve 1993 Sep; 16(9): 964-9
63. Borodic GE, Ferrante RJ, Pearce LB, Alderson K. Pharmacology and histology of the therapeutic application of botulinum toxin. In: Jankovic J. Hallett M, eds. Therapy in Botulinum Toxin. New York: Marcel Dekker 1994: 119-58
64. Halpern D, Meelhuysen FE. Phenol motor point block in management of muscular hypertonia. Arch Phys Med Rehabil 1966 Oct; 47(10):

- 656-64
65. Shaari CM, George E, Wu BL, Biller HF, Sanders I. Quantifying the spread of botulinum toxin through muscle fascia. *Laryngoscope* 1991 Sep; 101(9): 960-4
66. Lange DJ, Brin MF, Warner CL, Fahn S, Lovelace RE. Distant effects of local injection of botulinum toxin. *Adv Neurol* 1988; 50: 609-13
67. Sanders DB, Massey EW, Buckley EG. Botulinum toxin for blepharospasm : single-fiber EMG studies. *Neurology* 1986 Apr; 36(4): 545-7
68. Borg-Stein J, Stein J. Pharmacology of botulinum toxin and implications for use in disorders of muscle tone. *J Head Trauma Rehabil* 1993; 8: 103-6
69. Little JW, Massagi TL. Spasticity and associated abnormalities of muscle tone. In: Delisa JA, ed. *Rehabilitation Medicine : Principle and Practice*. 2nd ed. Philadelphia : JB lippincott, 1993 : 668-76
70. Management of spasticity associated with Trauma brain injury. In: O'Brien C, Yablon S, Graham HK, Rawicki B, James WE, eds. *Management of Spasticity with Botulinum Toxin: a Clinical Manograph*. Littleton: Postgraduate Institute for Medicine, 1995.