

Jacek Zaborski

Miejscowe leczenie spastyczności z zastosowaniem etanolu i fenolu

II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

W pracy omówiono leczenie spastyczności z zastosowaniem metod mających już swoją długą historię – miejscowego podawania alkoholu etylowego i fenolu. Spastyczność jest jednym z powszechniej występujących objawów neurologicznych. Może ona stanowić istotny problem, gdyż jej nasilenie zazwyczaj koreluje ze stopniem niesprawności pacjentów z uszkodzonym górnym neuronem ruchowym (np.: w przebiegu udaru, stwardnienia rozsianego, urazu). Fenol i alkohol podawane miejscowo działają na zasadzie długotrwałej chemicznej neurolizy. Do głównych problemów związanych z leczeniem, mimo ewidentnych korzyści klinicznych należą właściwy dobór chorych i miejsca podania leku oraz ograniczenia wynikające z nieprzyjemnych działań niepożądanych (bolesność podania, przewlekłe bóle i parestezje).

Problematyka miejscowego leczenia spastyczności jest dodatkowo ilustrowana analizą kilku przypadków leczonych tą metodą w klinice – podawanie 40% etanolu. Większość chorych po leczeniu odczuła poprawę.

Summary

In the paper the treatment of spasticity with traditional pharmacological methods – injection of phenol and ethanol was discussed. Spasticity is one of most common and important problem in neurology because of the degree of spasticity may reflect the intensity of disability neurological patients with upper motor neuron injure (due to stroke, multiple sclerosis, trauma). Phenol and ethanol are the long-lasting local blocking agents used traditionally to treat of spasticity. Beside clinical advantages, the main problems with this kind of treatment are correct selection of patients, appropriate selection of involved muscles, and limitation due to unpleasant side effects (painful injections, chronic pain, and dysthesias).

Additionally to this review the results of some clinical observation 6 patients treated with 40% ethanol were presented. In most cases improvement was observed.

Spastyczność jest objawem często spotykanym w codziennej praktyce neurologicznej. Przede wszystkim dotyczy ona chorych: po udarach mózgu, urazach ośrodkowego układu nerwowego (w tym urazach rdzenia kręgowego), pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i innymi chorobami rdzenia kręgowego (guzy, choroby naczyniowe, zapalenia i procesy zwyrodnieniowe). Właściwe postępowanie ze spastycznością może w istotny sposób przyczynić się do polepszenia funkcjonowania tych chorych, a co za tym idzie znacznej poprawy jakości ich życia (11).

Leczenie spastyczności wymaga zrozumienia istoty zjawiska oraz trafnego doboru metody terapeutycznej, w oparciu o mechanizmy leżące u podstaw tego

zjawiska, jak również uwzględnienia celów, które chcemy uzyskać w trakcie terapii. Dlatego, w przypadkach spastyczności, postępowanie z chorym powinno być zindywidualizowane.

Według klasycznej definicji Lance z 1980 roku spastyczność to „zaburzenia ruchowe charakteryzujące się wzmożeniem tonicznych odruchów na rozciąganie (napięcia mięśni), zależnym od szybkości rozciągania mięśnia z towarzyszącym wygórowaniem odruchów ścięgnistych w wyniku nadpobudliwości odruchów na rozciąganie, jako jednej ze składowych zespołu górnego neuronu ruchowego”. Trzeba zauważyć, że Lance w swojej definicji zwrócił uwagę na znaczenie spastyczności jako objawu diagnostycznego przy uszkodzeniu górnego neuronu ruchowego. W praktyce klinicznej spastyczność rozumiemy jako zwiększenie napięcia mięśniowego, które odczuwa badający, w trakcie wykonywania ruchów biernych i narasta ono proporcjonalnie do szybkości wykonywanych ruchów. Trzeba pamiętać, że za zwiększenie napięcia mięśniowego w przebiegu uszkodzenia górnego neuronu ruchowego „odpowiada” nie tylko spastyczność, ale również zmiany reologiczne w mięśniach nią objętych: przykurcze, sztywność, zanik, zwłóknienie. Odróżnienie stanów chorobowych innych niż spastyczność, a powodujących zwiększenie napięcia mięśniowego i ograniczenie zakresów ruchów jest istotne z praktycznego punktu widzenia, gdyż implikuje to inne postępowanie lecznicze.

Patofizjologia spastyczności

Mechanizmy doprowadzające do powstawania spastyczności w przebiegu uszkodzenia górnego neuronu ruchowego są skomplikowane i nie do końca wyjaśnione. Zasadniczo spastyczność jest rezultatem zachwiania równowagi: między procesami pobudzającymi i hamującymi aktywność neuronów ruchowych α i γ rdzenia kręgowego. Należą one do „układu ruchowego” składającego się ze: 1. wspólnej drogi końcowej (neurony ruchowe α wraz z odpowiadającą mu jednostką motoryczną), 2. dróg piramidowych (przedniej i bocznej) oraz 3. mechanizmów kontrolujących, zlokalizowanych na poziomie rdzenia kręgowego, jak również w ośrodkach ponadrdzeniowych. Do najważniejszych należą: zlokalizowana w sznurach przednich rdzenia pobudzająca droga siatkowo-rdzeniowa brzuszno-przyśrodkowa oraz biegnąca w sznurach bocznych hamująca droga siatkowo-rdzeniowa boczna, a także droga mózdkowo-rdzeniowa przednia i tylna oraz droga przedsionkowo rdzeniowa. Na poziomie rdzeniowym w sposób istotny na neurony ruchowe wspólnej drogi końcowej oddziałują m.in.: komórki Renshaw (hamowania zwrotnego Ia i α -motoneuronów), neurony presynaptyczne hamujące aksonalno-aksonalne (wstawkowe) oraz interneurony hamujące wzajemnego unerwienia recyprokalnego (odpowiedzialnego za prawidłową współpracę mięśni agonistów i antagonistów). Czynność wspólnej drogi końcowej (w tym i napięcia mięśniowego) jest wypadkową jej hamowania i pobudzania przez wymienione drogi nerwowe (5, 11, 18).

Uszkodzenie dróg korowo-rdzeniowych na poziomie mózgowia (np. w przebiegu udaru) powoduje szybkie wystąpienie niedowładu i ustawienia kończyn w pozycji zgięciowej i przywiedzeniu. Jest to wynik uszkodzenia dróg korowo-rdzeniowych, unieruchomienia oraz najprawdopodobniej „nadaktywności jąder podstawy”. Niedowład w przebiegu udaru ma prawie zawsze charakter piramidowo-pozapiramidowy. Zgięciowe ustawienie kończyn powoduje skrócenie mięśni, co w konsekwencji prowadzi do powstawania przykurczów oraz innych zmian reologicznych w mięśniach (5, 11, 18).

W przypadkach uszkodzenia dróg piramidowych na poziomie rdzenia kręgowego mamy przeważnie do czynienia ze zjawiskiem przegrupowania (rearrangement) neuronów rdzenia oraz ich nadaktywności (m.in. utraty funkcji hamujących). Prowadzi to przeważnie do wystąpienia spastyczności wyprostnej, idealnie spełniającej definicję Lanca.

Zasady leczenia spastyczności

Podstawową zasadą postępowania z pacjentem ze spastycznością jest maksymalna indywidualizacja leczenia i dostosowanie go do aktualnych potrzeb i możliwości chorego (11).

Przed rozpoczęciem leczenia należy dokonać dokładnej oceny pacjenta, jego stanu i możliwości funkcjonalnych. W ocenie powinny być zawarte parametry pozwalające na dobór właściwej metody postępowania, jak i na monitorowanie jej skuteczności. Do najistotniejszych ocenianych elementów należą:

1. ocena chodu i czynności kończyny górnej (zwłaszcza sprawność ręki) – analiza dynamiczna jest szalenie istotna w prawidłowej ocenie spastyczności
2. ocena w skali ADL (activity daily life)
3. ocena jakości i komfortu życia przez chorego
4. ewentualna ocena opiekuna
5. obiektywizacja spastyczności, np. w zmodyfikowanej skali Ashworth'a (MAS-modified Ashworth scale).

W oparciu o uzyskane dane ustala się cele postępowania terapeutycznego. Należy wyznaczyć cele lekarza, jak i cele pacjenta, a w przypadkach, gdy między nimi istnieje zasadnicza rozbieżność warto z chorym przedyskutować jego oczekiwania.

Trzeba pamiętać, że leczenie spastyczności nie jest celem samym w sobie, gdyż istnieją sytuacje kliniczne, w których obniżenie spastycznego napięcia mięśniowego może być niewskazane. Jednakże u przeważającego odsetka pacjentów spastyczność prowadzi do wystąpienia powikłań i to ich profilaktyka jest głównym celem leczenia spastycznego napięcia mięśniowego. Do zasadniczych celów w leczeniu spastyczności zalicza się:

1. poprawę poruszania się
2. zmniejszenie bólu
3. zmniejszenie skurczów
4. poprawę zakresu ruchów

5. lepsze dopasowanie ortez
6. względy estetyczne i higieniczne
7. opóźnienie lub zapobieżenie leczeniu operacyjnemu.

Leczenie spastyczności winno obejmować: usunięcie czynników powodujących nasilanie się spastyczności (ból, depresja, zakażenie układu moczowego, źle dopasowane ortozy), fizjoterapie, terapię zajęciową, leczenie farmakologiczne (ogólne i miejscowe) oraz w wybranych przypadkach leczenie operacyjne.

W pracy będą omówione jedynie tradycyjne metody miejscowego leczenia spastyczności z zastosowaniem alkoholu etylowego i fenolu, gdyż w piśmiennictwie istnieje szereg aktualnych pozycji dotyczących leków stosowanych ogólnie, jak również prac poświęconych leczeniu spastyczności z zastosowaniem toksyny botulinowej. Dane dotyczące toksyny botulinowej podane w tekście mają jedynie charakter porównawczy i nie mają na celu całościowego omówienia zastosowania toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności (1, 2, 13).

Miejscowe leczenie spastyczności

Po pierwsze trzeba odpowiedzieć na pytanie, dlaczego leczenie miejscowe, a nie ogólne? Przecież na rynku istnieje szereg preparatów o działaniu ogólnym o udowodnionej skuteczności terapeutycznej (7, 11). Za takim postępowaniem przemawiają następujące względy:

- możliwość korekcji czynności poszczególnych grup mięśniowych, bez wpływu na inne, czasami odległe mięśnie
- brak działań uogólnionych, mogących w części przypadków zakłócić proces usprawniania.

Leczenie miejscowe pozawala na dotarcie nawet do małych, ale ważnych grup mięśniowych (np. dłoń) i istotnie przyczynić się do poprawy sprawności. Mięśnie, w które podajemy leki działające miejscowo, to te, mające przyczepy ponad dwoma stawami. Jeżeli są one objęte spastycznością przyczyniają się do skrócenia kończyny i w sposób znaczący zaburzają jej czynność. Do mięśni tych należą m.in.: mm. glistowate, głowa długa m. dwugłowego ramienia, m. napinacz powięzi szerokiej; m. brzuchaty łydki; m. prosty uda; m. biodrowo-udowy.

Alkohol etylowy, jak i fenol stosowane były w leczeniu spastyczności już dawno. Pierwsze prace pochodzą z lat końca lat pięćdziesiątych XX wieku. Substancje te działają na zasadzie chemicznej neurolyzy. Pod pojęciem tym rozumiemy upośledzenie przewodnictwa w nerwie w wyniku jego uszkodzenia chemicznego. W ciągu kilku tygodni po podaniu doprowadza to do zwyrodnienia typu wallerowskiego (9, 11).

Leki te podaje się w dwojaki sposób: w pobliże pnia nerwowego (perineural block, motor nerve block) lub też domięśniowo w okolicy punktów motorycznych (motor point block). Pierwszy typ podania (perineural block), zwany inaczej blokadą mieszaną czuciowo-ruchową, ze względu na jej nieselektywny charakter (uszkadza zazwyczaj włókna ruchowe, jak i czuciowe), stosowany jest raczej

w przypadkach dużych grup mięśniowych, w zakresie unerwienia jednego nerwu. Uważa się, że ten typ podania jest bardziej skuteczny, wymaga mniejszych dawek leku, odpowiedź kliniczna jest szybsza i pełniejsza. Podanie domięśniowe (motor point block) ma charakter bardziej wybiórczy, gdyż jest to zasadniczo blokada włókien ruchowych. Ta droga podania jest raczej wskazana dla mniejszych grup mięśniowych. Fenol podawany jest częściej w okolice pni nerwowych, a etanol zarówno w okolice nerwów, jak i domięśniowo (3, 4).

Etanol

Alkohol etylowy podawany w niskich stężeniach 5–10% działa jak leki znieczulające miejscowo – upośledza przewodnictwo w wyniku zaburzenia czynności kanałów jonowych: sodowych i potasowych. W wyższych stężeniach jego działanie nie jest wybiórcze i polega na denaturacji białek oraz precypitacji i dehydratacji protoplazmy (17). Podanie alkoholu nie zaburza w sposób istotny ruchów dowolnych (19, 20). Stwierdzono, że po podaniu etanolu aktywność esterazy acetlocholinowej w płytkach końcowych była nieznacznie obniżona (20). W miejscowym leczeniu spastyczności etanol podaje się w stężeniach 35–60% (15, 16), czasami dodawana jest lidokaina celem zmniejszenia bolesności podania. Działania niepożądane etanolu podawanego miejscowo są nieliczne. Należą do nich: znaczna bolesność w miejscu podania, rumień skórny, możliwość wystąpienia bolesnej martwicy mięśnia, utrzymujące się bolesne parestezje oraz trwałe uszkodzenie nerwu. Opisywano przypadki zapalenia żył, jak i zatrucie spowodowane ogólnym działaniem alkoholu (3, 4, 6, 11).

Inną techniką podawania etanolu jest tzw. nastrzykiwanie (intramuscular wash). W metodzie tej podaje się 45–50% etanol w wiele miejsc w niewielkich dawkach (2 ml).

Podsumowując można stwierdzić, że domięśniowe podawanie etanolu, jest metodą bezpieczną i skuteczną w leczeniu spastyczności. Najczęściej wstrzykiwano etanol o stężeniu 45% (5, 6).

Fenol

Alkohol benzylowy (fenol) jest głównym metabolitem w przebiegu oksydacji benzenu. Początkowo fenol w leczeniu spastyczności podawano dokanałowo (8, 9, 12). Blokady nerwów z użyciem fenolu celem zmniejszenia spastyczności są stosowane od początku lat sześćdziesiątych.

Działanie fenolu jest zbliżone do tego, które ma etanol w wyższych stężeniach (>40%) i powoduje denaturację białek neuronu. Jest ono bardziej nasilone i wyraźniej koreluje ze stosownym stężeniem leku. Fenol wpływa na mikrokrążenie w pniu nerwowym. Poprzez okluzję małych naczyń i ich zwłóknienie przyczynia się do utrzymywania się długotrwałości efektu klinicznego (uszkodzenie nerwu).

Podawanie, podobnie jak etanolu, jest również bolesne. W trakcie iniekcji często występują piekące bóle. Częściej niż z zastosowaniem etanolu utrzymują się bolesne parestezje i dystezje. Jest to wynik odmiennej techniki podawania leku – blokada włókien mieszanych czuciwo-ruchowych. Typowo objawy utrzymują się do kilku tygodni, jednakże opisywane są przypadki, gdy objawy te utrzymywały się przez wiele miesięcy. W przebiegu leczenia fenolem stwierdzano również występowanie zapalenia żył głębokich, obrzęku naczyniowego, zwłaszcza kończyn dolnych (9, 10, 11). Obawy te ustępowały samoistnie w ciągu dwóch tygodni. Opisywano przypadki trwałego uszkodzenia nerwów, a co z tym się wiąże trwałej utraty czucia w zaopatrywanym obszarze. Przedawkowanie leku może spowodować wystąpienie drżenia, drgawek oraz wstrząsu w wyniku zatrucia ogólnego. Celem uniknięcia powikłań ogólnych nie powinno przekraczać się dawki 1,0 dziennie (w przeliczeniu na czysty fenol). Zazwyczaj podaje się 1 ml 3% fenolu na jeden punkt (21).

Zbiorcze dane dotyczące leczenia etanolem i fenolem podano w tabeli 1.

Doświadczenia własne

W II Klinice Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, w wybranych przypadkach powróciliśmy do podawania 40% etanolu u pacjentów z nasiloną, oporną na leczenie spastycznością (brak efektu klinicznego lub skuteczne dawki leków nie były tolerowane przez pacjenta). Podano 40% roztwór wodny etanolu 6 pacjentom po przebytych udarze mózgu mm. kończyny górnej celem zmniejszenia spastyczności obrębie dłoni i nadgarstka, przedramienia lub stawu łokciowego. Dane pacjentów zawarte są w tabeli 2.

Pacjentów oceniano wg zmodyfikowanej skali Ashworth'a (MAS). Lek podawano domięśniowo 1,5–2 ml 40% na punkt motoryczny, pod kontrolą elektrostymulacji. Iniekcje wg wszystkich chorych były bolesne. Efekty kliniczne pojawiały się już następnego dnia i narastały w ciągu pierwszego tygodnia. W dwóch przypadkach po tygodniu podano dodatkowo iniekcje leku (w dodatkowe mięśnie) celem zwiększenia zakresu oddziaływania. W 4 przypadkach uzyskano poprawę satysfakcjonującą pacjenta, tylko w jednym przypadku poprawę funkcjonalną. U naszych chorych nie obserwowano działań niepożądanych. Po jednorazowym podaniu efekty kliniczne utrzymują się, co najmniej przez 13 miesięcy (najdłuższy czas obserwacji). Do chwili obecnej żaden z leczonych pacjentów nie wymagał ponownego podania leku.

Mimo, jakby się wydawało ograniczonej skuteczności tego typu terapii, gdyż rzadko spotykamy się z poprawą czynnościową, to decydując się na ten typ leczenia mamy na względzie raczej komfort funkcjonowania pacjenta oraz możliwość sprawowania lepszej opieki. Inną i niezaprzeczalną korzyścią wynikającą z terapii jest jej koszt. Nie da się go porównać z kosztami innych metod leczenia spastyczności.

Tabela 1. Porównanie właściwości, dawek i mechanizmów działania leków stosowanych w miejscowym leczeniu spasty czności

	Mechanizm działania	Miejsce podania	Miejsce działania	Początek działania	Czas utrzymywania się efektów	Dawkowanie	Działania niepożądane
Etanol	denturacja białka – uszkodzenie nerwu	domięśniowo lub okołonerkowo	włókna nerwowe, mięsień, złącze nerwowo-mięśniowe	do kilku godzin	do 36 mcy	10–50% roztwór wodny etanolu 1,2–2 ml na punkt	ból w miejscu podania przewlekłe parestezje, zaburzenia naczyniowe, stale uszkodzenie nerwu
Fenol	denturacja białka – uszkodzenie nerwu	domięśniowo lub okołonerkowo	włókna nerwowe, mięsień, złącze nerwowo-mięśniowe	do kilku godzin	do 36 mcy	mniej niż 1,0 10 ml 5% fenolu 1–2ml na punkt	ból w miejscu podania, przewlekłe parestezje, zaburzenia naczyniowe, stale uszkodzenie nerwu
Toksyna botulinowa	blok presynaptyczny	domięśniowo	złącze nerwowo-mięśniowe	kilka dni	do 6 mcy	Dysport < 1500 IU Botox < 400 IU	nie ma większych zagrożeń, objawy przemijające

Tabela 2. Dane pacjentów oraz ocena skuteczności leczenia miejscowym podawaniem 40% etanolu celem zmniejszenia spastyczności

Chory	Pieć	Rozpoznanie kliniczne	Problem kliniczny	Miejsce podania	Odpowiedź kliniczna	Subiektywna poprawa	Działania niepożądane	Poprawa funkcjonalna
MD	K	stan po udarze	niefunkcjonalna spastyczna dłoń, duża bolesność, niemożność umycia dłoni, niemożność założenia rękawiczek	m. zginacz promieniowy nadgarstka, m. zginacz łokciowy nadgarstka, mm. zginacze palców, powierzchniowy i głęboki	dobra w ciągu tygodnia, zmniejszenie bólu, możliwość zakładania rękawiczek	tak, 13 mcy	bolesność w miejscu podania	nie
DF	K	stan po udarze	niefunkcjonalna spastyczna dłoń, duża bolesność, niemożność umycia dłoni, niemożność założenia rękawiczek	mm. zginacze kciuka długi i krótki, m. przywodziciel kciuka, mm. zginacze palców, powierzchniowy i głęboki	dobra w ciągu tygodnia, zmniejszenie bólu, możliwość zakładania rękawiczek,	tak, 12 mcy	bolesność w miejscu podania	nie
DT	K	stan po udarze mózgu	spastyczna dłoń, deformacja stawu nadgarstkowego, przedramię w nawróceniu, ból, trudności w ubieraniu, trudności higieniczne	m. zginacz głęboki palców m. zginacz łokciowy nadgarstka m. zginacz promieniowy nadgarstka m. nawrotny obły, m. nawrotny czworokątny	brak efektów leczniczych	nie, 10 mcy	bolesność w miejscu podania	nie
AS	M	stan po udarze mózgu	spastyczna dłoń, deformacja stawu nadgarstkowego, przedramię w nawróceniu, ból, trudności w ubieraniu, trudności higieniczne	m. głęboki palców m. zginacz łokciowy nadgarstka m. zginacz promieniowy nadgarstka m. nawrotny obły m. nawrotny czworokątny	brak efektów leczniczych	nie, 10 mcy	bolesność w miejscu podania	nie

c.d. tab. 2

Chory	Płeć	Rozpoznanie kliniczne	Problem kliniczny	Miejsce podania	Odpowiedź kliniczna	Subiektywna poprawa	Działania niepożądane	Poprawa funkcjonalna
RS	M	stan po udarze mózgu	spastyczna dłoń, deformacja stawu nadgarstkowego i łokciowego, ból, trudności w ubieraniu, trudności higieniczne	m. zginacz głęboki palców m. zginacz łokciowy nadgarstka m. zginacz promieniowy nadgarstka m. ramienny, głowa długa m. dwugłowego ramienia	zmniejszenie bólu, poprawa higieny,	tak, 7 mcy	bolesność w miejscu podania	tak
MK	K	stan urazie C2/C4	spastyczna dłoń, brak ruchomości w stawach łokciowych, bardzo nasiloną bolesność	m. zginacz powierzchowny głęboki palców m. zginacz łokciowy nadgarstka m. zginacz promieniowy nadgarstka głowa długa m. dwugłowego ramienia	zmniejszenie bólu, możliwość ubierania, poprawa higieny	tak, 8 mcy	bolesność w miejscu podania	nie

Podsumowanie

U pacjentów, u których spastyczność istotnie zaburza funkcjonowanie, należy zawsze rozważyć jej leczenie miejscowe. Podawanie etanolu i fenolu jest obecnie metodą terapeutyczną stosowaną chyba za rzadko, mimo jej względnie dobrej dostępności, niewielkich kosztów i znacznej skuteczności klinicznej (11).

Ostatnie dekady zdominowane są leczeniem spastyczności z zastosowaniem toksyny botulinowej (BTX). Ten sposób leczenia nie jest idealny we wszystkich sytuacjach klinicznych. Pewne dane przemawiają **za** tradycyjnym sposobem postępowania (etanol i fenol): wczesny początek działania, dłużej utrzymujące się efekty kliniczne, znacznie niższe koszty, większa swoboda w podawaniu (nie jest konieczna regularność podań), a inne zaś **przeciw**: brak selektywności, bolesność podania, działania niepożądane (bolesne parestezje, reakcje naczyniowe, możliwość uszkodzenia włókien mięśniowych – zwłóknienie mięśni). Dlatego kończąc omawianie miejscowego leczenia spastyczności z zastosowaniem fenolu i etanolu można stwierdzić, że:

- w praktyce klinicznej stosuje się oba sposoby miejscowego leczenia spastyczności (lub ich kombinacje)
- alkohol i fenol podajemy przeważnie w przypadkach dużych grup mięśniowych, gdzie podanie BTX przekracza dawkę bezpieczną oraz gdy nie oczekujemy poprawy funkcjonalnej – np. zmniejszenie bólu, względy higieniczne
- BTX podajemy do mniejszych grup mięśniowych i bardziej dystalnie.

Piśmiennictwo

1. Barnes M.P.: Experience of botulinum toxin in the management of spasticity. *Eur. J. Neurol.* 1997; 4 (suppl. 2): 33–36.
2. Bojakowski J.: Leczenie spastyczności lekami doustnymi. *Medycyna po Dyplomie* 2001; 05: 23–38.
3. Brazeau G.A., Fung H.L.: Use of an in vitro model for the assessment of muscle damage from intramuscular injections: in vitro-in vivo correlation and predictability with mixed solvent systems. *Pharm Res.* 1989; 6 (9): 766–771.
4. Brazeau G.A., Fung H.L.: Mechanisms of creatinine kinase release from isolated rat skeletal muscles damaged by propylene glycol and ethanol. *J. Pharm. Sci.* 1990; 79 (5): 393–397.
5. Brown P.: Pathophysiology of spasticity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994; 57: 773–777.
6. Cockin J., Hamilton E.A., Nicolds P.J.R., Price D.A.: Preliminary report on the treatment of spasticity with 45% ethyl alcohol injection into the muscles. *Br. J. Clin. Prac.* 1971; 25: 73–75.
7. Członkowski A., Mirowska D.: Podstawy farmakologii spastyczności. *Medycyna po Dyplomie* 2001; 05, 20–22.
8. DeLateur B.J.: A new technique of intramuscular phenol neurolysis. *Arch Phys med Rehabil* 1972; 53: 179–185.
9. Felsenthal G.: Pharmacology of phenol in peripheral nerve blocks: a review. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1974; 55: 13–16.
10. Garland D.E., Lilling M., Keenen M.A.: Percutaneous phenol blocks to motor points of spastic muscles in head-injured adults. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1984; 65: 243–245.

11. Gracies J.M., Elovic E., McGuire J., Simpson D.M.: Traditional pharmacological treatments for spasticity part I: Local treatment. *Muscle Nerve* 1997, (suppl 6): 61–91.
12. Kelly A.A., Harmel M.H., Forster S., Benton J.G.: Management of spasticity by selective peripheral nerve block with dilute phenol solutions in clinical rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehab.* 1964; 45: 513–519.
13. Laguneny A.: Botulinum toxin for spasticity: an overview. *Eur. J. Neurol.* 1995; 41–46.
14. Nathan P.W.: Intrathecal phenol to relieve spasticity in paraplegia. *Lancet* 1959; ii, 109–1102.
15. O'Hanlan J.T., Galford H.R., Bosley J.: The use of 45% alcohol to control spasticity. *Virginia Med. Monthly* 1969; 96: 426–436.
16. Pelisser J., Viel E., Enjalbert M., Kotzki N., Eldjam J.J.: Chemical neurolysis using alcohol (alcoholization) in the treatment of spasticity in the hemiplegic. *Can. Anesthesiol.* 1993; 41 (2): 139–143.
17. Ritchie J.M.: The Aliphatic alcohols. W Goodman L.S. Gilman (red): *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* MacMillan, Nowy Jork 1980: 376–390.
18. Sławek J.: Patofizjologia spastyczności. *Medycyna po Dyplomie* 2001; 05: 8–10
19. Tardieu C., Tardier G., Haring J., Gagnard L., Vein J.: Fundament experimental dune therapeutique des raideurs d'origine cerebrale effects de l'alcoolisation menegee nerf moteur sur le reflexe d'etirement de l'animal decerebre). *Arch. Fr. Pediatr* 1964; 21: 5–23.
20. Tardieu C., Tardieu G., Hariga J., Gagnard L.: Treatment of spasticity by injection of dilute alcohol at the motor point or by epidural route. Clinical extension of an experiment on the decerebrate cat. *Dev. Med. Child Neurol.* 1968; 10: 555–568.
21. Wood K.E.: The use of phenol as a neurolytic agent: a review. *Pain* 1978; 5: 205–229.