

Spasticitet

DEFINITION

Spasticitet är en sensorimotorisk rubbning orsakad av en CNS-skada. Patofysiologin är ännu inte helt klarlagd. Förlusten av inhibitoriska reticulospinala banor ger upphov till ökad excitabilitet i dynamiska gamma- och alfaneuron. Den sensorimotoriska rubbningen karaktäriseras av en hastighetsberoende ökning i tonisk sträckreflex med förstärkta senreflexer, orsakade av hyperexcitabilitet av sträckreflexer som en komponent i det övre motorneuronsyndromet [1]. Det övre motorneuron syndromet innefattar både positiva symtom som ökad muskeltonus, förstärkta senreflexer, klonus och negativa symtom som pares, uttrötthet samt förlust av dexteritet (patienten kan inte särskilja finmotoriska rörelser i extremiteten) [2]. Utan behandling ökar risken för rheologiska förändringar som kontraktur, fibros och atrofi och risken för komplikationer t.ex. trycksår ökar.

INCIDENS

Spasticitet drabbar ca 60 % av MS patienterna [3-5] och i ca 30 % är spasticiteten så svår att funktionsförmågan påverkas påtagligt [3]. Spasticitet är sålunda både vanligt och ett stort problem för många MS-patienter. Vid MS dominerar spasticiteten i de nedre extremiteterna och den är huvudsakligen orsakad av ryggmärgslesioner. Svårighetsgraden av MS spasticiteten varierar enormt mellan olika individer och förvärras ofta under sjukdomens progressiva fas men kan ibland paradoxalt minska trots ett ökande handikapp och hjälpbehov. Initialt föreligger ofta extensorspasmerna fr.a. nattetid och under morgonen. Med ökad progression tilltar flexorspasmerna, som kan vara smärtsamma, och ibland ger plötsliga tonusförluster och fall. Vid MS skov kan spasticiteten tillfälligt öka.

BEHANDLING

Behandling av spasticitet skall föregås av en noggrann genomgång av patientens funktion, målen med behandlingen och de potentiella riskerna med olika terapier. Till skillnad mot CNS skador som orsakats av trauma eller stroke så förändras utbredningen och graden av spasticitet vid MS under sjukdomsförloppet. Det är således viktigt att kontinuerligt följa utvecklingen av muskeltonus och dess påverkan på olika funktioner för att individuellt kunna anpassa spasticitetsbehandlingen.

Sjukgymnastisk behandling av spasticitet har ofta bristfällig effekt. Denna behöver därför kombineras med per oral farmakologisk behandling. Vid svår para- eller tetraspasticitet kan intratekal baklofenbehandling övervägas. Vid fokal spasticitet t.ex. spastisk spetsfot eller vid regional spasticitet t.ex. adduktorspasticitet, så är den intramuskulära botulinumtoxin behandlingen den mest lämpade behandlingen. Kirurgisk behandling som tenotomier, myotomier och rhizotomier används i mycket liten omfattning numera vid spasticitetsbehandling.

Målet för behandlingen är att minska spasticiteten, utan att oacceptabla biverkningar uppstår eller att patientens muskelstyrka försämras i alltför hög grad. Patientens funktion och livsbetingelser skall bibehållas eller helst förbättras. Ofta använder MS patienter sin spasticitet vid förflyttningar, stående och gående. Avvägningen mellan tillräcklig spasmolytisk effekt med samtidigt bevarande av funktionsförmåga är den stora utmaningen med behandlingen.

Kliniska mål:

- att minska muskeltonus och öka rörelseomfånget i extremiteten
- att minska smärtan som uppkommer i samband med spasticiteten
- att minska klonus och spasmfrekvens
- att förhindra kontrakturer och dekubitus
- att förbättra förflyttningsförmågan
- att förbättra hygien, tarm- och blåskontroll samt sexualitet
- att underlätta vården av patienten

- att minska sekundära psykiska problem och öka livskvaliteten

UTVÄRDERING AV SPASTICITET

Vid all intervention bör objektiva mätmetoder användas för att utvärdera behandlingseffekten. Ofta används en kombination av skattningsskalor för spasticitet och mätning av patientens funktionsgrad och ibland kan också livskvalitetsskalor vara av värde. Vid MS spasticitet, som ofta drabbar nedre extremiteterna, föreslås utvärdering med;

Spasticitets skalor

Modifierad Ashworth skalan [6]

mäter motståndet i en extremitet vid passiv rörelse över en led

Adductor tone rating scale [7]

Specifik skala för adduktorspasticitet

Spasm frekvens skala [8]

Funktions skalor

Livskvalitets skalor

FAKTORER SOM ÖKAR SPASTICITET

Nociceptiva stimuli orsakade av infektioner t.ex. urinvägsinfektioner, obstipation, urinretention, dekubitus eller dåligt passande ortoser kan öka spasticiteten och skall om möjligt undvikas eller behandlas. Olika typer av smärta kan förvärra spasticiteten. Den kan också öka vid MS-skov eller vid läkemedelsbehandling, speciellt bör selektiva antidepressiva medel (SSRI) [8] och betainterferon [9, 10] uppmärksammas.

SJUKGYMNASTIK & ARBETSTERAPI

För att patienten skall uppnå målen med spasticitetsbehandlingen bör samtidig rehabilitering erbjudas med sjukgymnastiska behandlingsmetoder och strategier. Viktigt är att patienten utbildas i de faktorer som påverkar spasticiteten, vilka komplikationer som kan uppstå samt hur

träning kan motverka denna utveckling. Terapin omfattar oftast riktad mobilisering av drabbade muskler och leder för att vidmakthålla eller öka muskellängd, styrka och rörelseomfång. Behandlingen omfattar ofta olika tekniker för stående, gång- och förflyttningsteknik, kroppshållning samt användande av olika hjälpmedel.

PERORALA LÄKEMEDEL

Förstahandsval

Baklofen är ofta ”the drug of choice” vid per oral spasticitetsbehandling. Väldokumenterad effekt har också visats på MS spasticitet med diazepam samt licenspreparaten tizanidin och dantrolene. Gabapentin utgör det senaste tillskottet i behandlingsarsenalen. Detta antiepileptika har tillsammans med sin effekt på neuropatisk smärta även visat sig ha en spasmreducerande och tonussänkande effekt. En Cochrane rapport kunde inte finna vetenskapligt stöd för att något av preparaten var bättre än något annat [11]. Cannabis-baserade läkemedel har visat effekt på neuropatisk smärta vid MS [12] men behandlingen har tidigare saknat objektiva stöd mot spasticitet [13]. Nyligen publicerade studier visar dock att cannabis-baserade läkemedel kan ha spasmolytisk effekt [14-17] och licensförskrivning kan övervägas när annan terapi inte ger tillräcklig effekt. Emellertid är neuropsykiatriska och gastrointestinala biverkningar relativt vanliga och några fall av epilepsi har rapporterats [18].

All per oral spasmolytisk behandling skall långsamt trappas upp för att minska risken för besvärande biverkningar (tabell 1). Ofta avtar biverkningarna 1-2 veckor efter att den terapeutiska dosen uppnåtts. Trots gradvis ökning av dygnsdosen är det emellertid relativt vanligt att en tillfredställande spasmolytisk effekt uppnås först vid doser som patienten inte kan tolerera. Det kan då vara av värde att antingen byta till ett annat preparat, alternativt sänka dosen och kombinera behandlingen med ett annat läkemedel, och därigenom undvika besvärande biverkningar men ändå uppnå en god spasmolytisk effekt.

Tabell 1. Dosering av per oral spasmolytisk behandling

Läkemedel	Start dos	Dosökning	Doser	Max dos/dygn
Baklofen	5 mg x 2-3	5 mg/ 4-7 dgr	4	80-100 (120) mg
Diazepam	2 mg x 2 alt 5 mg till natten	2-5 mg/3-5 dgr	1-3	60 mg
Dantrolene	25 mg x1	25 mg/4-7 dgr	4	400 mg
Tizanidin	2-4 mg till natten	2 mg/2-4 dgr	2-3	36 mg
Gabapentin	100 mg x 3	300 mg/1-3 dgr	3-4	3200 mg

Den kliniska effekten och biverkningarna är likartad mellan de olika läkemedlen trots olika verkningsmekanismer (Tabell 2). Behandlingseffekten består i en minskning av såväl muskeltonus, hyperreflexi, spasmfrekvens som klonus. Det är viktigt att tänka på att samtliga läkemedlen också ger upphov till muskelsvaghet. MS patienter använder ofta sin spasticitet vid förflyttningar, stående och gående. Man kan således försämra patientens funktion med behandlingen. Tizanidin anses ge upphov till mindre muskelsvaghet [19, 20]. När per oral spasmolytisk behandling sätts ut så skall det alltid ske gradvis. Allvarliga abstinenssymtom kan annars uppstå. I mer eller mindre grad ger samtliga läkemedel även upphov till likartade biverkningar (Tabell 2). De vanligaste är sedering, orkeslöshet, konfusion och omtöckning. Viktiga särdrag och påpekanden tas upp nedan och i tabell 2.

Baklofen (Baklofen[®], Lioresal[®]) behandlingen inleds med låg startdos och dosen ökas gradvis (tabell 1). Den effektiva dygnsdosen är 80-100 mg, men ungefär 20% av patienterna kräver högre dos än 80 mg [4]. Den korta halveringstiden på cirka 3,5 timmar medför att tablettorna oftast tas 4 gånger dagligen.

Diazepam (Stesolid[®], Diazepam[®]) har lång halveringstid på 20-80 timmar vilket medför risk för ackumulering. Begränsad användbarhet pga risk för toleransutveckling och beroende. Lämpligaste användningsområdet är som spasmolytikum till natten.

Dantrolene (Dantrium[®], licens) är ett perifert verkande preparat som hämmar kalcium frisättningen i muskeln. Eftersom övriga läkemedel (Tabell 1) är centralt verksamma i CNS så övervägs ibland dantrolene vid behov av kombinationsbehandlingar. Risken för hepatotoxisk biverkan måste dock beaktas och gäller framför allt patienter som behandlats med höga doser (>300 mg/dag) under lång tid (>60 dagar), och kvinnor över 30 år som samtidigt östrogenbehandlas. Följ leverstatus!

Tizanidin (Sirdalud[®], Zanaflex[®], licens) har ofta en starkt sederande effekt. Behandlingen bör därför startas som nattmedicinering. En modifierad tablett beredning har tagits fram på 6 mg. Denna ger en jämnare plasmakoncentration och behöver endast doseras 1 gång/dygn. Även tizanidin har visat sig ge muskelsvaghet men den är mindre uttalad än för övriga preparat [19, 20]. Den levertoxiska effekten är reversibel. Följ leverstatus!

Gabapentin (Gabapentin[®], Neurontin[®]) har i några få studier visat effekt på MS spasticitet [21, 22]. Behandlingen tolereras ofta väl. Det är relativt vanligt med samtidig neurogen smärta och spasticitet. I dessa fall kan gabapentin vara ett lämpligt behandlingsalternativ.

Tabell 2. Verkningsmekanismer och biverkningar

Läkemedel	Verkningsmekanism	Halveringstid timmar	Vanliga biverkningar	Observera!
Baklofen	GABA-B agonist	3,5	Sedering, omtöckning, konfusion, nedsatt kognition, illamående, ataxi	Plötslig utsättning kan ge konfusion, hallucinos, epileptiska kramper
Diazepam	GABA-A agonist	20-80!	Sedering, omtöckning, konfusion, nedsatt kognition, depression, ataxi	Risk för ackumulering. Toleransutveckling, abstinens, beroende
Dantrolene	Hämning av Ca ⁺⁺ frisättningen från sarcoplasmatisk reticulum i muskeln. Perifert verkande!	15	Mild sedering, generell muskelsvaghet, omtöckning, illamående, diarré	Hepatotoxicitet! Följ leverenzzymer
Tizanidin	Alfa-2 agonist	2,5	Muntorrhet, sedering, omtöckning, mild hypotension	Leverpåverkan! Följ leverenzzymer
Gabapentin	Okänd, GABA liknande	5-7	Sedering, omtöckning, ataxi, nedsatt kognition	

Andrahandsval

Andra läkemedel som har visat spasmolytisk effekt vid MS är klonidin, cyproheptadin och clonazepam. Dokumentationen av dessa preparat är dock betydligt sämre. Clonazepam kan övervägas vid nattliga spasmer.

Klonidin (Catapresan®): Alfa-2 agonist, startdos 37,5 mcg x 2, ökas gradvis till max 400 mcg/dag fördelat på 3-4 doser (plåster 01-0,2 mg/vecka, licens). Minskar spasticitet, spasmer och klonus. Biverkan: bradycardi, hypotension, depression, torr mun, obstipation, sedering, och medvetandegrubling. Följ puls och blodtryck!

Cyproheptadin (Periactin®): Histamin och serotonin antagonsit med antikolinerga och sedativa effekter. Startdos 4 mg till natten, ökas med 4 mg var 3-4 dag till vanligtvis 4-8 mg x 3, maxdos 36 mg/dag. Biverkan: muntorrhet, sedering, urinretention, illamående.

Clonazepam (Iktorivil®): GABA-A-agonist, 0,25-0,5 mg till natten initialt. Ökas till 0,5 mg x 3, maximalt 3 mg/dygn. Halveringstid 18-28 timmar! Effektiv vid nattliga spasmer. Biverkan: sedering, konfusion och muskelsvaghet

ÖVRIGA BEHANDLINGAR AV MS SPASTICITET

Intratekalt baklofen

Intratekalt administrerat baklofen givet med en programmerbar inopererad pump (SynchroMed, Medtronic Inc.) och katetersystem har visat sig vara en kraftfull och säker behandling vid fr.a. svår spinalt medierad spasticitet. Även om man numera även behandlar spasticitet efter cerebrala skador så utgör MS tillsammans med traumatiska spinala skador de stora behandlingsgrupperna. Frånsett en randomiserad dubbel-blind studie [23] så grundar sig MS data huvudsakligen på öppna studier [24].[25-27]

Farmakokinetik: Baklofen har låg fettlöslighet och passerar därför dåligt blod-hjärn barriären vid per oral behandling. Höga blodkoncentrationer krävs för att nå terapeutiska effekter vilket ökar risken för biverkningar. Genom att administrera baklofen intratekalt undviker man dessa svagheter. Baklofen kan då direkt verka på GABA B receptorer som fr.a. återfinns i de spinal bakhornen. Intratekalt baklofen ger minst fyra gånger högre koncentration i likvor jämfört med peroral baklofenterapi trots att dosen som regel är 1/100 av den som ges vid peroral behandling. Koncentrationen lumbalt är fyra gånger högre än cisternalt, vilket är viktigt att känna till vid överdoseringar. Den kliniska effekten vid en testdos kommer redan efter 1/2 till 1 timme och maximal effekt uppnås efter cirka 4 timmar. Vid kontinuerlig infusion kommer effekten först efter 6-8 timmar och steady state nås efter cirka 72 timmar.

Indikation: Svår kronisk spasticitet där patienten inte svarar tillfredställande på oral behandling eller då patienten inte tolererar behandlingen. Vid ställningstagande till intratekal baklofenbehandling skall intratekala testdoser ge signifikant spasmolytisk effekt. Via lumbalpunktion sprutas då 25-50 mcg baklofen in och effekten avläses. Testdosen ökas sedan med 25 mcg per dag, upp till en maximal dos på 100 mcg. Om patienten får en klar spasmolytisk effekt kan hon/han vara lämplig för denna typ av behandling. Patienten skall vara välinformerad behandlingen även minskar muskelstyrkan.



Bild 3

Behandling: Baklofen ges via en elektriskt driven programmerbar pump (SynchroMed, Medtronic Inc.) som inopereras subkutant oftast nedtill på vänster sida av buken. Det finns även gasdrivna pumpar som inte närmare berörs här. Från pumpen anläggs en kateter som tunneleras subkutant och förs in lumbalt och läggs upp till cirka Th10-nivå (bild 3). Pumpen styrs via telemetri med en dator. Baklofenet i pumpen har en hållbarhet på upp till tolv veckor. Vid återfyllning extraheras kvarvarande baklofen och nytt baklofen injiceras in i pumpen genom ett

silikonmembran. Viss toleransutveckling sker, vilket gör att dosen måste ökas till ungefär den dubbla under de första 6-12 månaderna. Därefter är dosnivån relativt stabil. Dygnsdosen av intratekalt baklofen varierar stort mellan olika individer med terapeutiska doser mellan 10-800 mcg/dygn. *Komplikationer:* ofta av teknisk natur som stopp i katetersystemet på grund av knickbildningar, brott och ocklusioner. Vid operationen får enstaka patienter sårinfektioner och senare, om pumpen ligger mycket ytligt, subkutant eroderad hud. *Intoxikation:* Det är viktigt att ha respekt för behandlingen då det finns risk för intoxicationer. Dessa yttrar sig som tilltagande hypotoni och centralnervösa effekter som slöhet, dåsighet, illamående och kräkningar. Tillståndet kan så småningom utvecklas till medvetslöshet, blodtrycksfall och andningsdepression. Patienten måste vid intoxication tas in på IVA för observation och om andningen är påtagligt påverkad skall patienten få respiratorvård. Effekten kan kortvarigt hävas genom att intravenöst ge fysostigmin (1-2 mg), och att CSF därefter tappas ur (30-40 ml CSF) för att späda ut effekten av det intratekalt givna baklofenet. *Kliniska effekter och behandlingsfördelar:* Mycket god effekt på spinalt medierad para- och tetraspasticitet med få biverkningar. Den spasmodiska effekten är påtagligt större på de nedre extremiteterna jämfört med de övre. Dosen kan med telemetri varieras under dygnet. Detta innebär att högre doser kan ges när spasticiteten är som mest besvärande t.ex. nattetid och lägre doser ges när patienten har behov av viss tonus t.ex. vid förflyttningar. *Organisatoriskt åtagande:* Intratekal baklofenbehandling kräver en väl organiserad verksamhet med god erfarenhet av behandlingen. Mycket läkar- och sjukskötersketid åtgår vid behandlingen. Det är lämpligt att få läkare och sjuksköterskor sköter verksamheten för att minimera risken för misstag.

Intramuskulär botulinumtoxinbehandling med botulinumtoxin A (Botox[®], Dysport[®], Xeomin[®]) och B (Neurobloc[®])

Indikation: Botulinumtoxin A har i flera studier visat sig ha en god effekt på fokal spasticitet, framför allt i övre extremiteterna. Vid MS har intramuskulär botulinumtoxinbehandling god effekt vid fokal och regional spasticitet och används fr.a. vid spastisk spetsfot, adduktorspasticitet (orsakar saxgång och försvårar miktion, defekation och hygien), spastisk höftflexion samt vid

spasticitet som drabbar de övre extremiteterna. I 3 randomiserade dubbel-blind studier [25-27] som specifikt inriktats på MS spasticitet och i flera öppna studier, har en signifikant ökning av rörelseomfång, sänkning av tonus och spasmfrekvens uppnåtts. *Klinisk effekt:* Kommer efter 1-3 dagar, maximal effekt uppnås efter 2-6 veckor. Injektionen måste som regel förnyas efter 3-6 månader. En vanlig dos i en övre extremitet är cirka 100-200 enheter *Botox*[®] och i en nedre extremitet cirka 200-300 enheter *Botox*[®]. Totaldosen vid varje behandlingstillfälle bör inte överskrida 400-600 enheter *Botox*[®]. Botulinumtoxinet späds till 100 enheter/ml när mindre muskler behandlas (t.ex. hand och underarmsmuskulatur) och till 10-50 enheter/ml när större muskler behandlas (t.ex. benens adduktorer) för att begränsa respektive öka diffusionen ut i muskulaturen. Ofta används multipla injektioner/muskel för att öka effekten. När injektionerna ges används en enkel EMG-utrustning med en unipolär nål. Läkaren lyssnar på muskelaktiviteten i muskeln och vet då att nålen är rätt placerad i muskeln innan botulinumtoxinet injiceras. De olika botulinumtoxinpreparaten skiljer sig väsentligt åt avseende formulering, farmakologiska och farmakokinetiska egenskaper att de inte direkt kan ersätta varandra [28]. Vid intramuskulär behandling förefaller *Botox*[®] dock vara eqvipotent med *Xeomin*[®] [29] medan en enhet *Botox*[®] förefaller motsvara ca 3-4 enheter *Dysport*[®]. Under senare år finns även ett botulinumtoxin B (*Neurobloc*[®]) tillgängligt som ett behandlingsalternativ. Det har fr.a. kommit att användas i de fall där patienten utvecklat resistens mot botulinumtoxin A. Tyvärr verkar det som om patienter som utvecklat neutraliserande antikroppar mot botulinumtoxin A även gör det mot B toxinet. Behandlingen startas med totalt ca 5.000- 10.000 enheter. Vid jämförelse med A toxinet är det terapeutiskt fönstret mindre, behandlingseffekten något kortare och biverkningarna fler (vanligast muntorrhet och dysfagi). *Verkningsmekanism:* Botulinumtoxin blockerar den kalciumberoende frisättningen av acetylkolin presynaptiskt. *Handläggning:* Toxinet förvaras frystorkat och späds före användning med fysiologisk koksaltlösning. *Fördelar:* Få biverkningar. Patienten får inte systemiska bieffekter av behandlingen. Läkaren kan specifikt behandla de muskler som är spastiska och effekten kan graderas och modifieras individuellt utifrån tidigare behandlingseffekt.

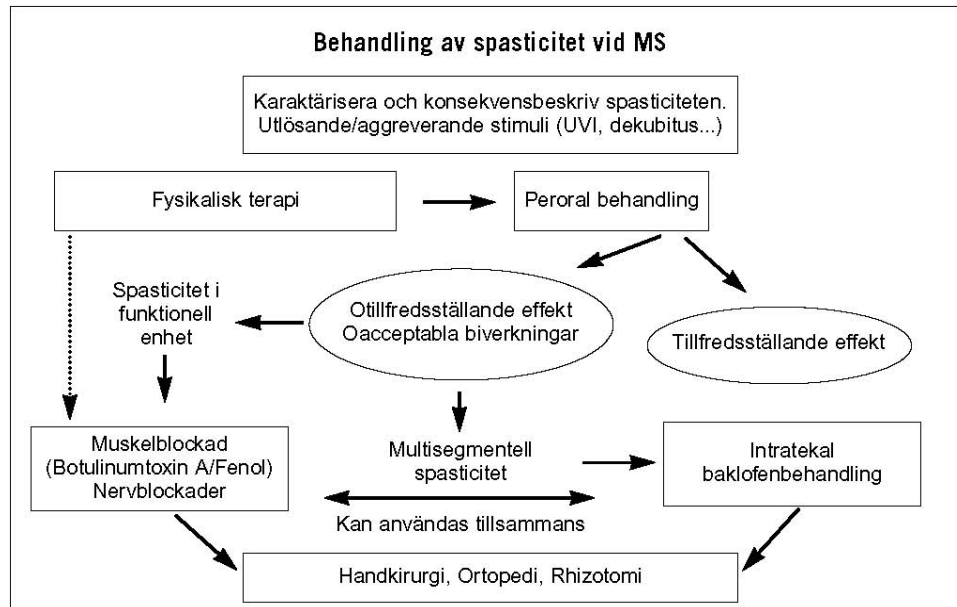


Bild 4

Kylvästbehandling

Den dokumenterade effekten är bristfällig. Många patienter upplever en kortvarig funktionsförbättring med kylväst. En del patienter använder den i hemmet. Vissa har rapporterat att gångförmågan förbättrats.

FLÖDESSCHEMA FÖR SPASTICITETSBEHANDLING (BILD 4)

Basen för en framgångsrik spasticitetsbehandling är en noggrann utvärdering av spasticiteten: 1) påverkar spasticiteten någon funktion (gång, förflyttningar, på- och avklädning...)? 2) ger spasticiteten upphov till smärta eller andra obehag? 3) finns risk för komplikationer (kontrakturer, dekubitus...)? Man bör därefter identifiera målen med behandlingen och vilken eller vilka behandlingar som är mest lämpliga. Undvik eller behandla faktorer som inverkar negativt på spasticiteten (urinvägsinfektioner, smärta...). Per oral behandling av spasticitet kombineras ofta med sjukgymnastik och arbetsterapi. I de fall spasticiteten är fokal eller begränsad till ett fåtal muskelgrupper kan intramuskulär botulinumtoxin behandling vara förstahands behandlingen. Denna är mer specifikt riktad och saknar de systemiska biverkningarna som ofta hämmar MS

patienten. Behandlingen skall alltid associeras till sjukgymnastisk behandling. När den per orala behandlingen inte ger tillräcklig effekt eller orsakar oacceptabla biverkningar får andra behandlings alternativ övervägas. Vid svår multisegmentell spasticitet som ger para- eller tetraspasticitet kan intratekal baklofenterapi vara den mest lämpliga behandlingen. Vid mer lokaliserad spasticitet i en funktionell enhet, t ex en arm, är intramuskulärt botulinumtoxin behandling mer lämplig. Dessa två behandlingar kan även kombineras.

1. Lance, J.W., *The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture*. Neurology, 1980. **30**(12): p. 1303-13.
2. Young, R.R., *Spasticity: a review*. Neurology, 1994. **44**(11 Suppl 9): p. S12-20.
3. Rodriguez, M., et al., *Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota*. Neurology, 1994. **44**(1): p. 28-33.
4. Smith, C.R., et al., *High-dose oral baclofen: experience in patients with multiple sclerosis*. Neurology, 1991. **41**(11): p. 1829-31.
5. Society, M., *MS Society symptom management survey*. 1997, London: MS Society.
6. Bohannon, R.W. and M.B. Smith, *Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity*. Phys Ther, 1987. **67**(2): p. 206-7.
7. Brin, M.F., *Dosing, administration, and a treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult-onset spasticity*. Spasticity Study Group. Muscle Nerve Suppl, 1997. **6**: p. S208-20.
8. Stolp-Smith, K.A. and M.C. Wainberg, *Antidepressant exacerbation of spasticity*. Arch Phys Med Rehabil, 1999. **80**(3): p. 339-42.
9. Bramanti, P., et al., *Enhanced spasticity in primary progressive MS patients treated with interferon beta-1b*. Neurology, 1998. **51**(6): p. 1720-3.
10. Walther, E.U. and R. Hohlfeld, *Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management*. Neurology, 1999. **53**(8): p. 1622-7.
11. Shakespeare, D.T., M. Boggild, and C. Young, *Anti-spasticity agents for multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(4): p. CD001332.
12. Iskedjian, M., et al., *Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain*. Curr Med Res Opin, 2007. **23**(1): p. 17-24.
13. Zajicek, J., et al., *Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2003. **362**(9395): p. 1517-26.
14. Barnes, M.P., *Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain*. Expert Opin Pharmacother, 2006. **7**(5): p. 607-15.

15. Collin, C., et al., *Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis*. Eur J Neurol, 2007. **14**(3): p. 290-6.
16. Wade, D.T., et al., *Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2006. **12**(5): p. 639-45.
17. Zajicek, J.P., et al., *Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(12): p. 1664-9.
18. Smith, P.F., *The safety of cannabinoids for the treatment of multiple sclerosis*. Expert Opin Drug Saf, 2005. **4**(3): p. 443-56.
19. Groves, L., M.K. Shellenberger, and C.S. Davis, *Tizanidine treatment of spasticity: a meta-analysis of controlled, double-blind, comparative studies with baclofen and diazepam*. Adv Ther, 1998. **15**(4): p. 241-51.
20. Wagstaff, A.J. and H.M. Bryson, *Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders*. Drugs, 1997. **53**(3): p. 435-52.
21. Cutter, N.C., et al., *Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial*. Arch Phys Med Rehabil, 2000. **81**(2): p. 164-9.
22. Mueller, M.E., et al., *Gabapentin for relief of upper motor neuron symptoms in multiple sclerosis*. Arch Phys Med Rehabil, 1997. **78**(5): p. 521-4.
23. Middel, B., et al., *Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997. **63**(2): p. 204-9.
24. Beard, S., A. Hunn, and J. Wight, *Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review*. Health Technol Assess, 2003. **7**(40): p. iii, ix-x, 1-111.
25. Grazko, M.A., K.B. Polo, and B. Jabbari, *Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity*. Neurology, 1995. **45**(4): p. 712-7.
26. Hyman, N., et al., *Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000. **68**(6): p. 707-12.
27. Snow, B.J., et al., *Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study*. Ann Neurol, 1990. **28**(4): p. 512-5.
28. Klein, A.W., et al., *Comparisons among botulinum toxins: an evidence-based review*. Plast Reconstr Surg, 2008. **121**(6): p. 413e-422e.
29. Benecke, R., et al., *A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia*. Neurology, 2005. **64**(11): p. 1949-51.