

4-1-1990

ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง

อฉันทน์ ศรีเกียรติขจร

กัมมพันธ์ ชันจุมจินดา

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

ศรีเกียรติขจร, อฉันทน์ and ชันจุมจินดา, กัมมพันธ์ (1990) "ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 34: Iss. 4, Article 9.

DOI: <https://doi.org/10.58837/CHULA.CMJ.34.4.9>

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol34/iss4/9>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง

ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง

อนันต์ ศรีเกียรติขจร
กัมมันต์ พันธุมจินดา

Srikiatkachon A, Phanthumchinda K, Spasticity. Chula Med J 1990 Apr;34(4): 311-322

Spasticity is a chronic, disabling neurological syndrome. The most restrictive definition of spasticity refers to a velocity dependent increase in tonic stretch reflexes with exaggerated tendon jerks. The increased excitability of the stretch reflex arc is attributable to a disturbance in one or more of the regulatory mechanisms governing inputs to the alpha motoneuron. Neurotransmitters and neuromodulators active in the pathogenesis of spasticity are becoming known and their manipulation should prove to be useful. However the evaluation of antispastic drugs presents a number of problems, especially the objectivity of measurements in clinical trials.

Reprint request: Srikiatkachon A, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. February 20, 1990

เมื่อมีการทำลายหรือความผิดปกติของระบบประสาทสั่งการ (motor system) ในระบบประสาทส่วนกลางนั้น จะทำให้เกิดปรากฏการณ์ได้ 2 อย่างคือ อาการและอาการแสดงทางลบ (negative symptoms and signs) ซึ่งได้แก่ อาการอ่อนแรง ทั้งนี้เป็นผลจากการทำลายหรือการขาดการติดต่อ (disconnection) ของ motoneuron ในสมองหรือไขสันหลังกับระบบประสาทส่วนปลาย และอาการและอาการแสดงทางบวก (positive symptoms and signs) อันได้แก่ การเคลื่อนไหวผิดปกติ (abnormal movement) ความผิดปกติในความตึงของกล้ามเนื้อ ซึ่งมีด้วยกันหลายอย่าง เช่น rigidity, paratonia, spasticity เป็นต้น กลุ่มอาการเหล่านี้เป็นผลจากการขาดการควบคุมที่เหมาะสมของระบบเคลื่อนไหว มิได้เกิดจากการขาดการติดต่อระหว่าง motoneuron ในระบบประสาทส่วนกลางและกล้ามเนื้อในระบบประสาทส่วนปลาย

Spasticity เป็นกลุ่มอาการที่พบได้บ่อยในโรคต่าง ๆ ของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ในกรณีของภยันตรายของสมองและไขสันหลัง โรคหลอดเลือดสมอง, multiple sclerosis, spinocerebellar degeneration และอื่น ๆ อาการ spasticity จะพบมากในระยะหลังของโรคและมักจะเป็นอาการสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับความทรมาน การทำหน้าที่ต่าง ๆ ของร่างกายที่ควบคุมโดยระบบประสาทมีสมรรถภาพลดลง หรือทำให้การฟื้นคืนหน้าที่ของผู้ป่วยมีขีดจำกัด ในปัจจุบันได้มีการค้นคว้าวิจัยเกี่ยวกับประสาทวิทยาศาสตร์พื้นฐานและแนวทางการรักษาทางคลินิกของกลุ่มอาการนี้เป็นอย่างมาก และจะได้กล่าวสรุปไว้ในที่นี้

1. คำจำกัดความ (Definition)⁽¹⁾

ในทางสรีรวิทยาให้ความหมายคำว่า spasticity ไว้ว่า เป็นความผิดปกติของระบบการเคลื่อนไหวอันเป็นส่วนหนึ่งของ upper motoneuron syndrome ซึ่งแสดงออกโดยการเพิ่มขึ้นของ tonic stretch reflex อย่างมีความสัมพันธ์กับความเร็ว (velocity dependent) ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ tendon jerk ทั้งนี้เป็นผลจาก hyperexcitability ของ stretch reflex นอกจากอาการทางระบบการเคลื่อนไหวดังกล่าวแล้วยังอาจมีอาการอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น การเพิ่มของ nociceptive reflexes และ autonomic hyperreflexia

2. การควบคุมความตึงตัวของกล้ามเนื้อในภาวะปกติ (Normal control of muscle tone)⁽²⁾

เพื่อความเข้าใจในการศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของการเกิด spasticity จึงควรทำความเข้าใจการควบคุมความตึงตัวของกล้ามเนื้อในภาวะปกติ โดยปกติกล้ามเนื้อนั้นจะทำงานภายใต้การควบคุมของ alpha motoneuron ซึ่งอยู่ใน ventral gray matter ของไขสันหลัง กล่าวคือ เมื่อมีคำสั่งของ alpha motoneuron ก็จะทำให้กล้ามเนื้อเกิดการหดตัว ส่วนการทำงานของ alpha motoneuron นั้นจะถูกควบคุมโดย input ต่าง ๆ มากมายทั้งที่มาจากระดับสูงกว่าไขสันหลัง (supraspinal level) เช่น กระแสประสาทจาก motor cortex, basal ganglia หรือ cerebellum โดยผ่านทาง descending tract ต่าง ๆ และจากอวัยวะสัมผัสต่าง ๆ เช่น muscle spindle ในกล้ามเนื้อ, golgитendon organ ใน tendon, จากปลายประสาทในเยื่อหุ้มข้อและผิวหนัง เป็นต้น กระแสประสาทเหล่านี้จะทำหน้าที่กระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของ alpha motoneuron ทั้งโดยตรงหรือผ่านทาง spinal interneuron, ตัว alpha motoneuron จะรวบรวมคำสั่งเหล่านี้ และตอบสนองโดยควบคุมกล้ามเนื้อให้มีการทำงานอย่างเหมาะสม

Spasticity เกิดจากความผิดปกติในส่วนต่าง ๆ ของระบบการควบคุม alpha motoneuron เหล่านี้ เพื่อความเข้าใจความผิดปกติเหล่านี้อาจแบ่งระบบการควบคุม alpha motoneuron ออกเป็น 2 ระดับด้วยกันคือ

2.1 Segmental level เป็นระดับที่ควบคุมบริเวณ alpha motoneuron ในไขสันหลัง

2.2 Supraspinal level เป็นระดับที่อยู่เหนือ alpha motoneuron ในไขสันหลังขึ้นไป

3. Segmental level^(3,4)

เนื่องจากในระดับ segmental level ได้มีการศึกษาค้นคว้ามากและยาต่าง ๆ ที่นำมาใช้รักษา spasticity ออกฤทธิ์ที่ระดับนี้เป็นส่วนใหญ่ จึงจะได้กล่าวถึงในรายละเอียดเพื่อเป็นพื้นฐาน

3.1 Muscle Spindle บั๊จจัยหนึ่งที่มีความสำคัญในการควบคุมการทำงานของ alpha motoneuron คือคำสั่งที่มาจากอวัยวะรับความรู้สึกในกล้ามเนื้อ ซึ่งเรียกว่า muscle spindle อวัยวะนี้มีลักษณะคล้ายกระสวยฝังอยู่ในกล้ามเนื้อ

โดยเรียงตัวขนานกับเส้นใยของกล้ามเนื้อนั้น ในร่างกายมนุษย์จะมี muscle spindle ประมาณ 20,000 spindles กระจายอยู่ในกล้ามเนื้อต่าง ๆ โดยแตกต่างกันไปตามขนาดของกล้ามเนื้อ เช่น ประมาณ 30 spindles ใน lumbricle หรือ 500 spindles ใน triceps brachii บริเวณที่มีมากที่สุดคือ

กล้ามเนื้อคอ ซึ่งมีประมาณ 40 spindles ต่อเนื้อเยื่อ 1 กรัม
3.1.1 โครงสร้างของ Muscle Spindle ประกอบด้วยส่วนต่างๆ คือ intrafusal muscle fiber, spindle capsule, spindle fluid, sensory, motor และ autonomic innervation (ดังในภาพที่ 1)

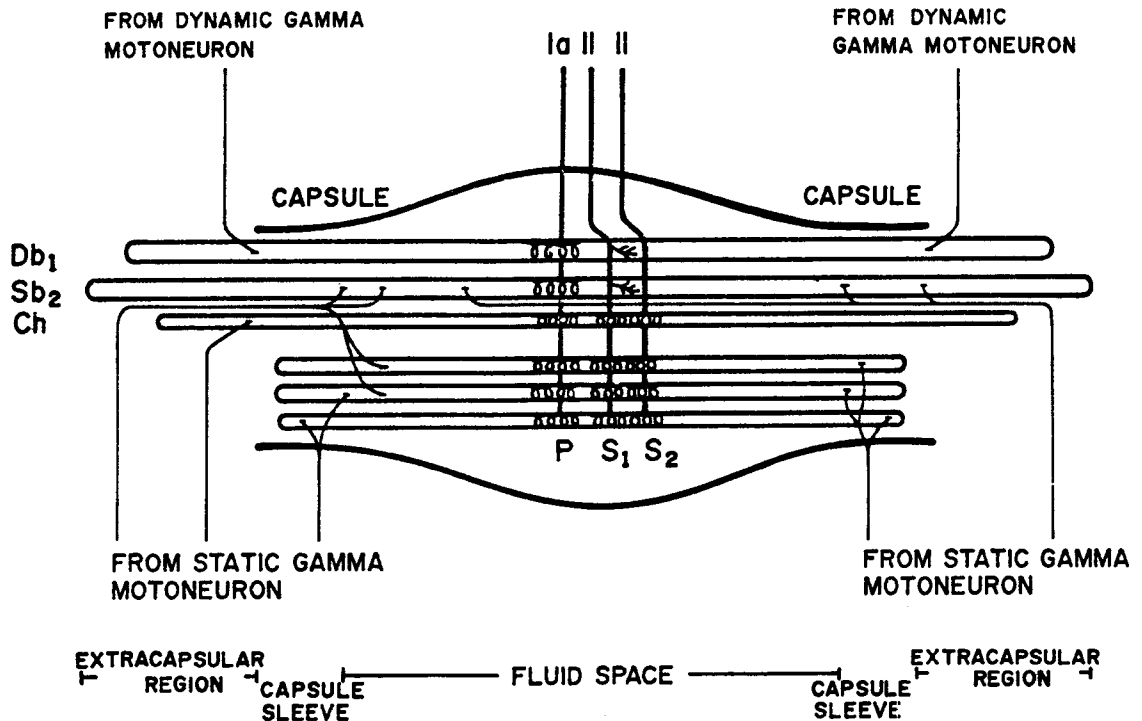


Figure 1. Schema illustrating the structure and innervation of muscle spindles : 1 dynamic bag₁ fiber (Db₁), with dynamic gamma axon, 1 static bag₂ fiber (Sb₂) with static gamma axon, 4 chain fiber (Ch) with static gamma axon; innervation by Ia and II sensory fiber at primary and secondary sensory endings P, S₁ & S₂ respectively.

3.1.1.1 Intrafusal Muscle Fiber กล้ามเนื้อที่เป็นส่วนประกอบของ muscle spindle นั้น มีความแตกต่างกันทั้งในด้านโครงสร้างและการทำงาน โดยแบ่งออกได้เป็น

- Nuclear bag fiber มีขนาดยาว 10 mm. และเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 25 um บริเวณกึ่งกลางของใยกล้ามเนื้อใกล้กับบริเวณของปลายประสาทรับความรู้สึก จะมี nuclei มารวมกันมากกว่า 100 nuclei ตัว nuclear bag fiber ยังแบ่งออกได้อีกเป็น 2 ชนิดคือ

a. Bag₁ fiber หรือ dynamic nuclear bag fiber (Db₁)

b. Bag₂ fiber หรือ static nuclear bag fiber (Sb₂)

- Nuclear chain fiber มีความยาว 4 mm. และเส้นผ่าศูนย์กลาง 12 um มี nuclei เรียงเป็นแถวเดียวไปตามความยาวของใยกล้ามเนื้อ ใน 1 muscle spindle จะประกอบด้วย 3-5 nuclear chain fiber

3.1.1.2 Spindle Capsule และ Fluid Space Intrafusal muscle fiber จะบรรจุอยู่ใน capsule ซึ่งชั้นนอกของ capsule นั้นมีความยาวเท่ากับ nuclear chain fiber ตัว capsule ประกอบด้วย epithelial cell แบบ ๆ ซ้อนทับกัน 12-15 ชั้น แต่ละ cell ยึดติดกันด้วย tight junction,

capsule ชั้นนอกนี้จะเชื่อมติดต่อไปกับเยื่อหุ้มเส้นประสาท (perineurium) ที่มาควบคุม muscle spindle ตัว epithelial cell เหล่านี้มีคุณสมบัติในการกรองสารบางชนิดคล้ายกับ blood brain barrier ส่วน capsule ชั้นในจะห่อหุ้มไปบน intrafusal muscle fiber แต่ละอัน และมีลักษณะคล้าย endoneural fibroblast ของ peripheral nerve

บริเวณตอนกลางของ spindle จะขยายออกเป็นกระเปาะ มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 2 mm. ภายในบรรจุสารมีลักษณะคล้ายวุ้น ซึ่งประกอบด้วย acid mucopolysaccharide ทำหน้าที่หล่อลื่นส่วนประกอบต่าง ๆ ของ muscle spindle และป้องกันแรงกระแทกต่อปลายประสาทใน muscle spindle

3.1.1.3 Sensory Innervation ในแต่ละ muscle spindle จะมีปลายประสาทรับความรู้สึกหลายชนิดเป็นส่วนประกอบ ได้แก่ primary sensory ending จำนวน 1 ปลายประสาท ซึ่งมีลักษณะเป็นเกลียวพันเป็นวงรอบ intrafusal muscle fiber (spiral or annular termination) ในตำแหน่ง P (P position) และส่งกระแสประสาทไปตามเส้นประสาทชนิด Ia fiber ชนิดที่ 2 คือ secondary sensory ending ปลายประสาทชนิดนี้มีจำนวนไม่แน่นอน ตั้งแต่ 0-5 เรียงตัวอยู่ 2 ข้างของ primary sensory ending (S1 and S2 position) ลักษณะของปลายประสาทชนิดนี้นับ nuclear bag fiber ทั้ง Db1 และ Sb2 จะมีลักษณะเป็นแฉก (spray) ส่วนบน nuclear chain fiber จะมีลักษณะเป็นเกลียว (annulospiral ending) กระแสประสาทส่วนใหญ่จาก nuclear chain fiber จะถูกส่งไปตามเส้นประสาทสามชนิด II fiber

3.1.1.4 Motor innervation การหดตัวของ intrafusal muscle fiber จะถูกควบคุมโดยการทำงานของ gamma motoneuron ซึ่งประกอบด้วย dynamic และ static gamma motoneuron ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดของ muscle fiber ที่ motoneuron นั้นควบคุมอยู่

3.1.1.5 Autonomic Innervation Muscle spindle นี้ได้รับ autonomic innervation โดยผ่านทาง unmyelinated fiber ซึ่งประกอบด้วย cholinergic และ adrenergic autonomic fiber

3.1.2 การทำงานของ Muscle spindle muscle spindle เป็นอวัยวะรับความรู้สึกซึ่งถูกกระตุ้นโดยการ

เปลี่ยนแปลงในความยาวของ intrafusal fiber เนื่องจาก muscle spindle นี้เรียงตัวขนานกับใยกล้ามเนื้อดั่งได้กล่าวไว้แล้ว ดังนั้นเมื่อมีการเพิ่มหรือลดความยาวของกล้ามเนื้อ (extrafusal muscle fiber) ก็จะทำให้มีความเปลี่ยนแปลงในความยาวของ intrafusal muscle fiber ไปด้วย intrafusal muscle fiber แต่ละชนิดจะตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงนี้แตกต่างกัน กล่าวคือ dynamic bag1 fiber จะถูกกระตุ้นในขณะที่การเปลี่ยนแปลงความยาวของใยกล้ามเนื้อนั้นยังเป็นไปอย่างต่อเนื่องเท่านั้น เมื่อหยุดการเปลี่ยนแปลงก็จะมี การกระตุ้นอีก ถึงแม้ว่าความยาวของใยกล้ามเนื้อจะต่างกับจุดเริ่มต้นก็ตาม (dynamic phase) ในขณะที่ static bag2 จะถูกกระตุ้นตลอดเวลาที่ความยาวของใยกล้ามเนื้อต่างจากความยาวที่จุดเริ่มต้น เมื่อ muscle spindle ถูกกระตุ้นจะส่งกระแสประสาทกลับไปตามเส้นประสาทชนิด Ia และ II fiber เข้าสู่ไขสันหลังและกระตุ้น alpha motoneuron ทั้งโดยตรง (monosynaptic reflex) หรือโดยผ่าน spinal interneuron (polysynaptic reflex) เป็นผลให้มีการหดตัวของกล้ามเนื้อ กระแสประสาทบน Ia หรือ II fiber นี้ อาจถูกเปลี่ยนแปลงโดย axoaxonal synapse ก่อนจะมายัง alpha motoneuron ก็ได้

เมื่อกกล้ามเนื้อหดตัว ความยาวของ intrafusal muscle fiber จะลดลง ทำให้ผลการกระตุ้นต่อ alpha motoneuron ลดลง ทั้งนี้เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการกระตุ้นกล้ามเนื้อมากเกินไป นอกจากนี้แล้ว alpha motoneuron ยังส่งกระแสประสาทไปกระตุ้น spinal interneuron ชนิดพิเศษเรียกว่า Renshaw cell ซึ่งจะทำงานโดยส่งกระแสประสาทมายับยั้งการทำงานของ alpha motoneuron นั้นด้วย (motoneuronal-axon-recurrent collateral-Renshaw cell pathway)

นอกจากวงจรดังกล่าวแล้ว กระแสประสาทจาก Ia และ II fiber ยังข้ามไปกระตุ้น inhibitory interneuron ซึ่งทำหน้าที่ควบคุม alpha motoneuron ของกล้ามเนื้อที่ทำงานตรงกันข้าม (antagonistic muscle) เพื่อยับยั้งไม่ให้เกิดการหดตัว เรียกการควบคุมนี้ว่า reciprocal inhibition นอกจากนี้กระแสประสาทบางส่วนยังข้ามไปควบคุมการทำงานของแขนและขาต้านตรงข้าม เพื่อให้มีการเคลื่อนไหวที่สัมพันธ์กันด้วย (ดูภาพที่ 2)

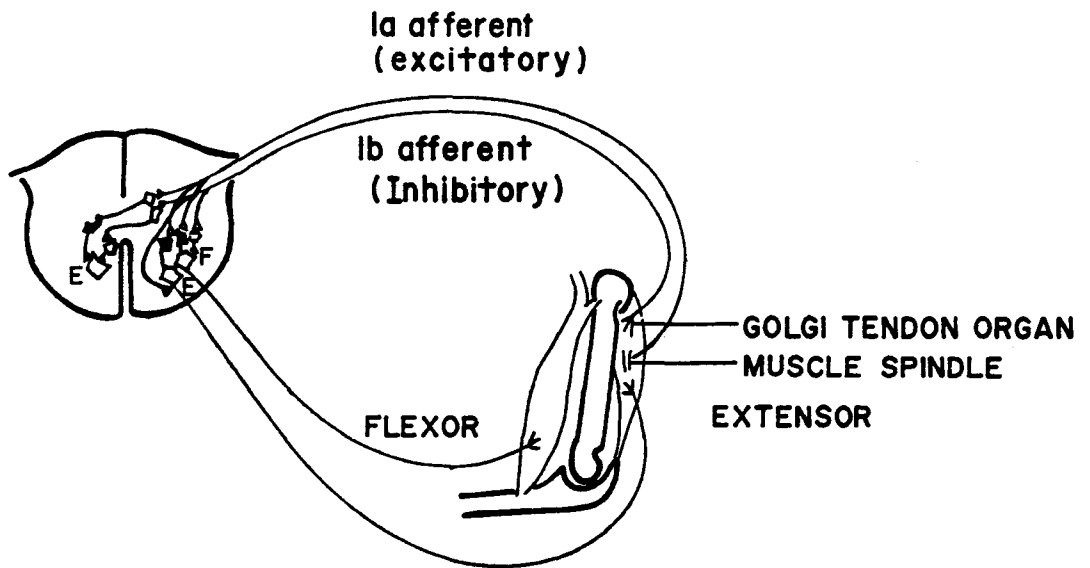


Figure 2. Schema illustrating reflex arc both monosynaptic and polysynaptic reflex arc in the segmental level. The excitatory neuron is demonstrated in white and inhibitory neuron in black.

3.2 Spinal Interneuron เป็นกลุ่มเซลล์ในไขสันหลัง ที่ทำหน้าที่กระตุ้นและยับยั้งการทำงานของ alpha motor neuron โดยทำงานประสานกันโดยได้รับข้อมูลมาจากทั้ง supraspinal level, muscle spindle, tendon organ และระบบประสาทรับความรู้สึกสัมผัส

4. Supraspinal level⁽⁴⁾

นอกจากข้อมูลจากอวัยวะรับความรู้สึกสัมผัสต่าง ๆ ดังกล่าว และระบบการควบคุมในระดับ segmental level ดังกล่าวแล้ว alpha motoneuron ยังถูกควบคุมจากส่วนต่าง ๆ ของสมองผ่านทาง descending tract ต่าง ๆ เป็นจำนวนมาก สมองส่วนต่าง ๆ เหล่านี้ ได้แก่ motor cortex, basal ganglia, ซึ่งรวม subthalamic locomotor region, cerebellum, mesencephalon และ mesencephalic locomotor region, pons และ pontine locomotor region และ medulla oblongata

5. สารสื่อประสาท (Neurotransmitters)⁽⁴⁻⁶⁾

โดยทั่วไปเป็นที่ยอมรับว่า spasticity เกิดจากการขาดการควบคุมในระดับ supraspinal ต่อระดับ segmental interneuron ที่ระดับต่าง ๆ เหล่านี้มีสารสื่อประสาทที่แตกต่างกันไป การศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับสารสื่อประสาทเหล่านี้จะเป็นทางนำไปสู่การค้นคว้ายาที่อาจมีประโยชน์ในการบำบัดรักษาอาการ spasticity สารสื่อประสาทในระดับต่าง ๆ มีดังนี้

5.1 Segmental level สารสื่อประสาทที่สำคัญและเกี่ยวกับการรักษา spasticity ส่วนมากอยู่ในบริเวณ spinal interneuron

5.1.1 Excitatory neurotransmitter หลังจาก excitatory spinal interneuron หรือจาก primary afferent fiber จากอวัยวะรับความรู้สึกสัมผัสต่าง ๆ เช่น muscle spindle สารสื่อประสาทเหล่านี้ ได้แก่ glutamate หรือ aspartate ซึ่งจะไปกระตุ้น alpha motor neuron หรือ interneuron โดยผ่านทาง receptor 2 ชนิดคือ NMDA (N-methyl-D-aspartate) หรือ non-NMDA เช่น quisqualate และ kainate receptors

5.1.2 Inhibitory neurotransmitter หลังจากหลายแห่งด้วยกัน พวกที่ 1 หลังจาก inhibitory spinal interneuron และ Renshaw cell สารสื่อประสาทเหล่านี้ ได้แก่ glycine ซึ่งจะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ alpha motor neuron โดยตรง (post synaptic inhibition) ตัว receptor ที่เกี่ยวข้องกับ glycine คือ NMDA โดย glycine ไปออกฤทธิ์ที่ตำแหน่ง strychnine binding site และ allosteric site พวกที่ 2 หลังจาก inhibitory spinal interneuron เช่นกัน สารสื่อประสาทในกลุ่มนี้ ได้แก่ gamma aminobutyric acid (GABA) ซึ่งจะออกฤทธิ์โดยผ่าน axoaxonal synapse (presynaptic inhibition) ทำให้ excitatory input จากอวัยวะรับความรู้สึกต่าง ๆ ที่จะไปกระตุ้น alpha motoneuron ถูกยับยั้ง สาร GABA นี้มี receptor หลายชนิด เช่น GABA_A receptor ซึ่งทำงานโดย

การเพิ่ม chloride conductance ทำให้เกิด hyperpolarization GABA₂ receptor ออกฤทธิ์โดยการลด calcium ion influx ทำให้การหลั่ง excitatory neurotransmitter จากปลายประสาทลดลง

5.2 Supraspinal level เหนือระดับ segmental level ขึ้นไป มีวิถีประสาทจากสมองส่วนต่าง ๆ ที่มีหน้าที่ควบคุมการทำงานของ segmental level อีกต่อหนึ่ง วิถีประสาทเหล่านี้มาจาก motor cortex, basal ganglia, cerebellum, brainstem วิถีประสาทเหล่านี้รวมเรียกว่า descending tract ซึ่งแบ่งตามลักษณะของสารสื่อประสาทออกเป็น

5.2.1 Monoaminergic system ซึ่งมีสารสื่อประสาทพวก norepinephrine, epinephrine, serotonin,

dopamine เช่น reticulospinal tract

5.2.2 Non-monoaminergic system สารสื่อประสาทในวิถีประสาทเหล่านี้ยังไม่ทราบแน่นอน แต่เชื่อว่าสารสื่อประสาทในพวก glutamate และ aspartate คงเป็นตัวกระตุ้นและวิถีประสาทเหล่านี้ ได้แก่ dorsal reticulospinal tract, ventral reticulospinal tract, rubrospinal tract และ vestibulospinal tract เป็นต้น

จะเห็นได้ว่าในปัจจุบันความเข้าใจเกี่ยวกับสารสื่อประสาทในระดับ segmental level มีมากกว่าในระดับ supraspinal level ดังนั้นการใช้ยาที่ออกฤทธิ์บริเวณนี้ จึงเป็นสิ่งที่กำลังได้รับความสนใจกันและค้นคว้าอย่างมาก อย่างไรก็ตาม ยาบางอย่างอาจออกฤทธิ์ในหลายระดับ ดูรูปสรุปสารสื่อประสาทที่สำคัญในรูปที่ 3

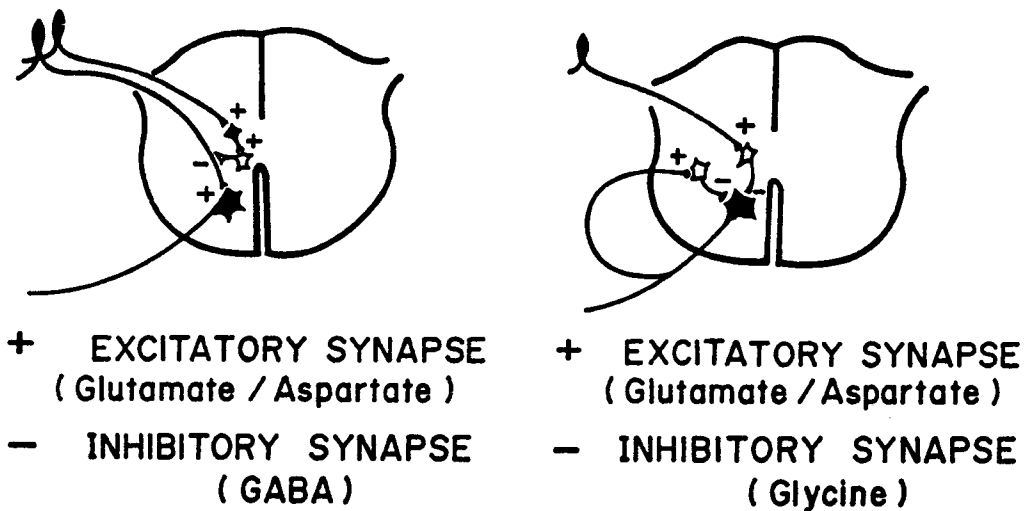


Figure 3. Schema illustrating various types of synapses and neurotransmitter in the spinal level.

6. พยาธิสรีรวิทยาของ Spasticity (Pathophysiology of Spasticity)⁽⁷⁻⁹⁾

ในทางสรีรวิทยา spasticity เกิดขึ้นจากการลดลงของ threshold ของการตอบสนองของ alpha motoneuron ต่อตัวกระตุ้น เช่น muscle spindle ซึ่งความผิดปกตินี้อาจเกิดขึ้นจากกลไกในระดับต่าง ๆ กัน เช่น muscle spindle hyperactivity ซึ่งเป็นผลจากการเพิ่มของ gamma motoneuron activity ที่มาควบคุม muscle spindle หรือมีการลดลง

ของ presynaptic inhibition เนื่องจากความผิดปกติใน descending inhibitory tract หรือการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างของประสาทรับสัมผัส เช่น sprouting ของ primary sensory terminal หรือมีการเปลี่ยนแปลงใน segmental reflex mechanism ทำให้ alpha และ gamma motoneuron ตอบสนองต่อการกระตุ้นมากขึ้น หรือมีความผิดปกติของคำสั่งจาก supraspinal level ที่มีต่อ alpha motoneuron ทำให้เกิด hyperactivity ขึ้น

จากการศึกษาในระยะหลังพบว่า spasticity นี้ มิได้เกิดจาก excessive discharge ของ gamma motoneuron หรือจาก hypersensitivity ของ muscle spindle แต่เป็นผลจากความผิดปกติในระบบประสาทส่วนกลางที่ทำให้ inhibitory control ของ reflex arc นี้ลดลง inhibitory control ที่ผิดปกตินี้ ได้แก่

6.1 Presynaptic inhibition ดังได้กล่าวแล้วว่ากระแสประสาทจาก muscle spinal ที่ส่งผ่านมาทาง Ia fiber นั้น อาจถูกเปลี่ยนแปลง (modified) เนื่องจากมี depolarization เกิดขึ้นบริเวณ axon (axoaxonal synapse) โดย descending inhibitory pathway ซึ่งใช้ GABA เป็นสารสื่อประสาท เมื่อมีรอยโรคที่ทำให้ inhibitory control นี้ลดลง จะทำให้เกิด spasticity ขึ้น

6.2 Golgi tendon organ inhibition ตัว Golgi tendon organ เป็นอวัยวะรับความรู้สึกบริเวณรอยต่อของกล้ามเนื้อ กับ tendon หรือ bony origin เมื่อกล้ามเนื้อถูกยืดออกจะกระตุ้น Golgi tendon organ และส่งกระแสประสาทผ่าน Ib fiber ไปยับยั้งการทำงานของ alpha motoneuron โดยผ่านทาง inhibitory interneuron เมื่อมีพยาธิสภาพเกิดขึ้นใน descending excitatory pathway ที่มายัง inhibitory interneuron เหล่านี้ จะทำให้ alpha motoneuron ทำงานมากขึ้นได้ ทฤษฎีนี้ยังมีหลักฐานสนับสนุนไม่มาก

6.3 Group II inhibition จากการศึกษาในแมวพบว่า II fiber จาก muscle spinal ทำหน้าที่กระตุ้น alpha motoneuron ที่ทำหน้าที่ควบคุมกล้ามเนื้ออกกลุ่ม flexor และยับยั้งการทำงานของกล้ามเนื้ออกกลุ่ม extensor ความผิดปกติใน group II inhibition จะเป็นผลให้มีความตึงตัวของกล้ามเนื้ออกกลุ่ม extensor เพิ่มขึ้นได้

6.4 Recurrent Renshaw inhibition เช่นเดียวกับ spinal interneuron อื่น ๆ กระแสประสาทจาก Renshaw

cell จะถูกควบคุมโดย descending tract ของ supraspinal area ดังนั้นรอยโรคที่ทำให้ background excitation ของ Renshaw cell ลดลงก็จะเป็นผลให้ alpha motoneuron ทำงานมากขึ้น ในภาวะปกติ Renshaw cell จะทำหน้าที่ยับยั้งไม่ให้เกิดการกระตุ้น antagonist muscle ขณะที่ agonist muscle กำลังทำงาน เช่น เมื่อมี contraction ของ tibialis anterior ซึ่งทำให้มี dorsiflexion ของข้อเท้า จะทำให้มีการยืดตัวของกล้ามเนื้อ Soleus และกระตุ้น muscle spindle ในกล้ามเนื้อนั้น ผลที่ตามมาคือ มีการกระตุ้น alpha motoneuron ของกล้ามเนื้อ Soleus ทำให้การกระดกข้อเท้า ทำไม่ได้ Renshaw cell จะทำหน้าที่ยับยั้งการเคลื่อนไหวที่ไม่ต้องการนี้ ถ้าหน้าที่นี้เสียไปจะเกิดการกระตุ้น stretch reflex ที่เรียกว่า rhythmically repetitive stretch reflex ทำให้มี clonus ได้

6.5 Reciprocal Ia inhibition ดังได้กล่าวแล้วในเรื่องการทำงานของ muscle spindle ว่ากระแสประสาทจาก Ia fiber จะข้ามไปยับยั้งการทำงานของ antagonist muscle โดยผ่านทาง inhibitory interneuron (reciprocal inhibition) เมื่อหน้าที่นี้เสียไปจะเกิดมี co-activation ของ agonistic และ antagonist muscle ทำให้มีความผิดปกติในการเคลื่อนไหวได้ ดังเช่นที่พบในผู้ป่วยที่มีรอยโรคในระบบประสาทส่วนกลาง

จากกลไกทั้งหมดที่กล่าวมานี้ จะเห็นว่า spasticity เป็นผลจากการสูญเสีย inhibitory control จาก supraspinal level ซึ่งผ่านมาทาง descending inhibitory pathway หรือเสีย excitatory control ที่มายัง inhibitory interneuron ในไขสันหลัง เป็นผลให้มีการทำงานของ alpha motoneuron มากขึ้น อย่างไรก็ตาม พยาธิสรีรวิทยาของการเกิด spasticity ยังมีรายละเอียดอีกมากที่ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งเกี่ยวกับสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้อง ดูรูปสรุปกลไกการควบคุม alpha motoneuron ซึ่งเมื่อเกิดความผิดปกติจะทำให้เกิด spasticity ในรูปที่ 4

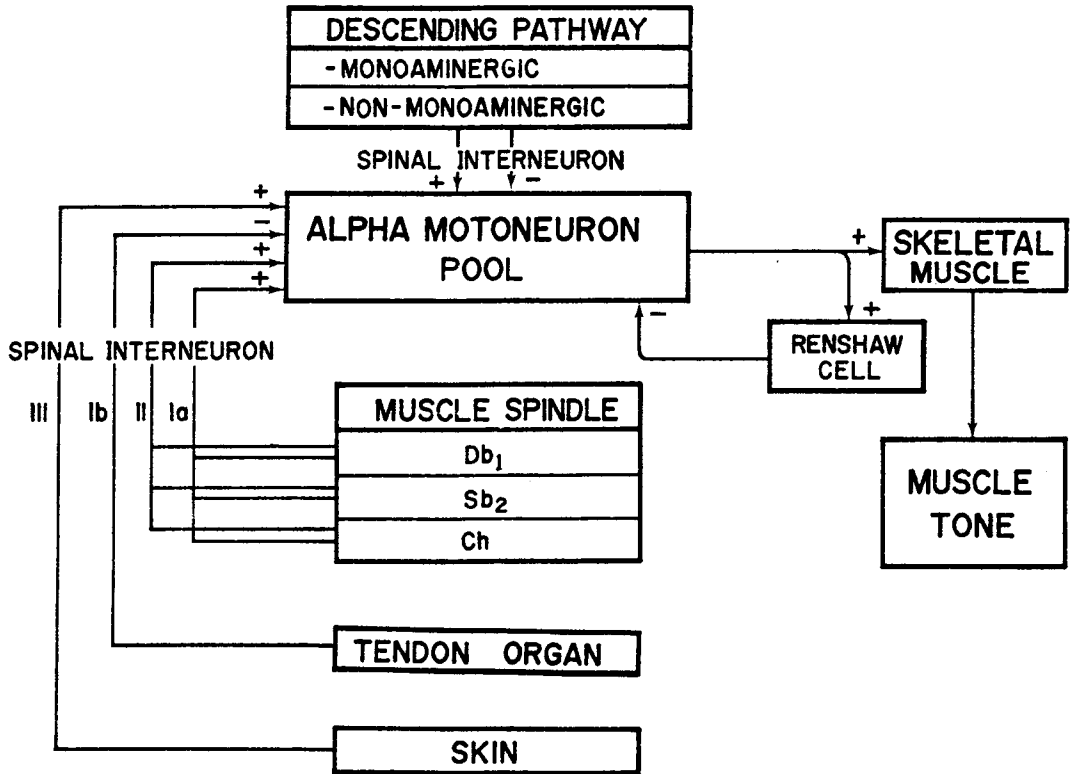


Figure 4. Schema illustrating the overall control system of alpha motoneuron. +ve = excitation, -ve = inhibition

7. อาการและอาการแสดงของ Spastic Syndrome(10)

7.1 การเพิ่ม muscle tone มีการเพิ่มของความตึงตัวของกล้ามเนื้อ spasticity มีลักษณะพิเศษคือเป็น velocity dependent กล่าวคือความตึงตัวของกล้ามเนื้อจะสูงขึ้นเมื่อทำ passive movement อย่างเร็ว แต่ถ้าทำ passive movement ช้า อาจตรวจไม่พบความตึงตัวของกล้ามเนื้อ ทั้งนี้เป็นผลจากการเพิ่มของ tonic stretch reflex activity ปรากฏการณ์นี้จะพบร่วมกับปรากฏการณ์ที่เรียกว่า clasp knife phenomenon คือเมื่อทำ passive movement ของแขนขาจะพบว่ามีความตึงตัวของกล้ามเนื้อมากขึ้น ,แต่ถ้าทำต่อไปจนเกือบสุดพิสัยของการเคลื่อนไหว ความตึงตัวของกล้ามเนื้อจะลดลงอย่างรวดเร็ว ลักษณะนี้ต่างกับ rigidity ซึ่งพบในรอยโรคของระบบ extrapyramidal เช่น Parkinsonism กล่าวคือ rigidity จะมีการเพิ่มของความตึงของกล้ามเนื้ออย่างสม่ำเสมอตลอดพิสัยของการเคลื่อนไหวเหมือนกับพยายามตัดท่อตะกั่ว (lead pipe phenomenon) ส่วนใน paratonia ซึ่งเป็น การเพิ่มของความตึงตัวของกล้ามเนื้อที่พบในรอยโรคของ

frontal lobe หรือรอยโรคที่เป็นอย่างกระจัดกระจายจะมี ลักษณะสำคัญคือ ความตึงตัวเพิ่มตามการเพิ่มของแรงของการทำ passive movement

7.2 อาการอันเป็นผลจากการเพิ่มของ proprioceptive reflex activity ซึ่งตรวจได้ โดยมี hyperreflexia ของ deep tendon reflex และการตรวจพบ clonus นอกจากนี้ในบางรายเมื่อทำการเคาะ tendon reflex ที่ตำแหน่งหนึ่ง อาจทำให้เกิดการกระตุกของกล้ามเนื้อที่อยู่ไกลออกไปได้ (radiation)

7.3 อาการที่เกิดขึ้นจากการเพิ่มของ polysynaptic (cutaneous) reflex activity เช่น การตรวจ Babinski's response, Meyer's sign อาการ painful flexor หรือ extensor spasm หลังการกระตุ้น หรือ cross extensor reflex (Phillipson's reflex, spinal stepping) ซึ่งประกอบด้วย flexor ของขาด้านที่ถูกกระตุ้น และ extension ของขาด้านตรงข้าม

7.4 ความผิดปกติของ posture ความผิดปกตินี้ขึ้นกับระดับของระบบประสาทที่ถูกทำลาย เช่น เมื่อมีการ

ทำลายของ cerebral hemisphere จะพบลักษณะที่เรียกว่า Wernicke-Mann posture ซึ่งประกอบด้วย shoulder adduction, elbow flexion, flexion และ pronation ของข้อมือ และ extension และ adduction ของขาในร่างกายน ด้านตรงข้ามกับรอยโรค ถ้ามีรอยโรคในทั้ง 2 ข้างของ cerebral hemisphere จะพบลักษณะ decorticate rigidity คือ flexion ของแขน ข้อมือ และนิ้วร่วมกับ adduction ของแขน และ extension, internal rotation และ plantar flexion ของขาทั้ง 2 ข้าง ในกรณีที่รอยโรคเป็นมากจนทำให้การควบคุม vestibulospinal และ reticulospinal pathway จาก rostral midbrain เสียไป จะทำให้เกิด decerebrate rigidity หรือ spasticity คือมี extension ของแขนและขาทั้ง 2 ด้าน รอยโรคในไขสันหลังอาจทำให้เกิดท่าทางผิดปกติได้หลายแบบ อาจเป็นได้ทั้งในลักษณะของ paraplegia-in-extension หรือ paraplegia-in-flexion ในผู้ป่วยที่มี spasticity ถ้ารอยโรคเป็นอยู่นานอาจเกิด contracture หรือถ้ารอยโรคเป็นมากและไปกระทบส่วนอื่น ๆ ของสมองอาจทำให้เกิดการเคลื่อนไหวผิดปกติอื่น ๆ เช่น dystonia, pseudoathetosis ซึ่งความผิดปกติเหล่านี้จะทำให้ posture เปลี่ยนแปลงไปในรูปแบบต่าง ๆ อีกมาก

7.5 ความผิดปกติในการเคลื่อนไหว (disorder of voluntary movement) นอกจากอาการทางบวกที่ได้กล่าวแล้วนั้น รอยโรคในระบบประสาทส่วนกลางจะทำให้เกิดอาการทางลบร่วมด้วยคือ อาการอ่อนแรงตามตำแหน่งของรอยโรค การสูญเสียการทำงานที่ละเอียด (dexterity) ซึ่งจะพบมากในส่วนปลายของแขนขา ทำให้การเคลื่อนไหวที่ละเอียดอ่อนของส่วนนั้นเป็นไปได้ยาก ซึ่งอาจเป็นอุปสรรคต่อการดำเนินชีวิต เช่น การที่มือไม่สามารถถักถักคุมได้ เป็นต้น การสูญเสีย reciprocal inhibition จะทำให้มีการกระตุ้นการทำงานของกล้ามเนื้อที่ทำงานตรงกันข้ามกันเกิดพร้อมกัน ทำให้การเคลื่อนไหวเป็นไปได้ลำบาก เช่น ใน spastic gait นอกจากนี้อาจพบ synkinetic activation ของกล้ามเนื้อที่ทำงานร่วมกัน ทำให้เกิดการเกร็งขึ้นอย่างมากในส่วนหนึ่งของร่างกายที่มี spasticity (mass response) เช่น flexor synergy ของแขนหรือ extensor synergy ของขา

8. การประเมินอาการ Spasticity⁽¹¹⁾

การประเมินอาการของ spasticity มีความจำเป็นในการติดตามผู้ป่วย และในการประเมินผลการรักษาต่าง ๆ

การประเมินนี้อาจแบ่งออกเป็น

8.1 การประเมินตำแหน่งของรอยโรคที่ทำให้เกิด spasticity โดยแบ่งเป็นระดับคร่าว ๆ ว่าอยู่ใน cerebral hemisphere, brainstem หรือ spinal cord เพราะในตำแหน่งต่าง ๆ เหล่านี้ อาจตอบสนองต่อ antispastic drug ต่างกัน และในตำแหน่งต่าง ๆ เหล่านี้จะมีอาการร่วมทางระบบประสาทที่แตกต่างกันไป ทำให้แนวทางการแก้ปัญหาของผู้ป่วยไม่เหมือนกัน

8.2 ประเมินปัญหาต่าง ๆ ที่อาจทำให้อาการแสดงของ spasticity รุนแรงขึ้นกว่าที่เป็นผลจากการเกร็งโดยตรง เช่น การมี contracture หรืออาการปวดเนื่องจากความผิดปกติของข้อและกระดูก เพราะความผิดปกติเหล่านี้อาจทำให้การประเมินความรุนแรงและการวางแผนการรักษา spasticity ผิดพลาดได้

8.3 การประเมินความรุนแรงของ spasticity

8.3.1 การตรวจร่างกายทางระบบประสาทเพื่อดู hypertonia และแรงต้านเมื่อทำ passive stretching การดู reflex hyperactivity และ radiation ตลอดจน Babinski และ Chaddock reflex การติดตามการอ่อนแรง (paresis) ความรุนแรงและความถี่ของการเกิด flexor และ extensor spasm

8.3.2 การประเมินอาการผู้ป่วย (subjective symptoms) ว่ามีความรู้สึกตึงหรือแข็งเกร็งในกล้ามเนื้อเมื่อขณะอยู่เฉย ๆ หรือขณะมีการเคลื่อนไหวเล็กน้อยเพียงใด มีอาการปวดหรือไม่

8.3.3 การประเมินการทำงานของร่างกายโดยทั่วไป เช่น การเดิน ลูกนั่ง ขึ้นลงบันได การควบคุมการขับถ่าย และการทำงานของร่างกายโดยรวม เช่น Activity of daily living

8.3.4 Quantitative measurement แม้ว่าการประเมินต่าง ๆ ในข้อ 8.3.1-8.3.3 จะเป็นการประเมินทางคลินิกที่สำคัญ แต่เนื่องจากการประเมินดังกล่าวนั้นอาจทำการวัดได้ยาก จึงได้มีการนำวิธีการต่าง ๆ เพื่อช่วยในการวัด spasticity ให้ได้ละเอียดถี่ถ้วนขึ้น เช่น การนำการปั่นจักรยาน (bicycling) โดยมีน้ำหนักควบคุมและความเร็วควบคุมมาช่วยในการวัด spasticity การใช้เทคนิคทางการตรวจทางไฟฟ้า (electrodiagnosis) เช่น H reflex มาช่วยก็จะทำให้การวัดเป็นปริมาณได้แม่นยำขึ้น

9. การรักษา Spasticity⁽¹²⁻¹⁹⁾

ก่อนให้การรักษาสภาวะ spasticity ควรคำนึงว่า ความพิการที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผลจากอาการทางลบคือ อ่อนแรงมากกว่าอาการ spasticity และการให้การรักษาอาการดังกล่าวอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับความทรมานจากกล้ามเนื้ออ่อนแรงมากขึ้น ดังนั้นจึงควรเลือกผู้ป่วยอย่างเหมาะสมคือมี spasticity มาก แต่อ่อนแรงไม่มาก เช่น ผู้ป่วยในกลุ่ม spinocerebellar degeneration หรือใช้ในรายที่มีอาการปวดจาก flexor spasm มาก เช่น ในกรณีของ multiple sclerosis ในบางรายที่มี spasticity มาก ไม่สามารถตรวจอาการอ่อนแรงในระยะแรก จำเป็นต้องให้ยาลด spasticity ไปก่อนและปรับขนาดยาให้ลด spasticity ได้มากที่สุดและอาการอ่อนแรงเกิดน้อยที่สุด

การรักษา spasticity นี้ประกอบไปด้วยการรักษาที่ไม่ใช้ยา เช่น cryotherapy, vibration และ topical anesthesia, heat therapy, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS), Functional Electrical Stimulation (FES), EMG หรือ kinesiological biofeedback หรือกายภาพบำบัด เป็นต้น รวมไปถึงการผ่าตัดชนิดต่าง ๆ เพื่อลด primary afferent input เช่น myelotomy, rhizotomy หรือ neurectomy ในระยะหลังได้มีผู้ทำการรักษาโดยผ่าตัดวิธี selective dorsal rhizotomy และ myelotomy บริเวณ entry zone (dorsal root entry zone (DREZ)-otomy) การรักษาเหล่านี้มักไม่ได้ผลในระยะยาวและถ้าผู้ป่วยมีอาการมากมักจะต้องการการรักษาทางยาร่วมด้วย

สำหรับการใช้ยานั้น มีการใช้ยาหลายชนิดในการรักษาสภาวะนี้ ทั้งนี้เนื่องจาก spasticity มีความเกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทหลายชนิดดังได้กล่าวมาแล้ว โดยสรุปสามารถแบ่งยาที่ใช้รักษาออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ

9.1 ออกฤทธิ์บริเวณกล้ามเนื้อทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว ยาในกลุ่มนี้ที่สำคัญคือ Dantrolene ซึ่งออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการหลั่ง calcium เข้าสู่ sarcoplasm ในขณะที่มี muscle action potential ผลทำให้ excitation-contraction coupling ระหว่าง actin และ myosin ไม่สามารถเกิดขึ้นได้เนื่องจากกลไกนี้จำเป็นต้องใช้ sarcoplasmic calcium ไปจับกับ troponin เพื่อเปิด active binding site บน actin เป็นผลให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงลงโดยที่ electromyogram ปกติ นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์โดยการลด contraction ของ intrafusal muscle fiber ทำให้ Ia input ลดลงด้วย ขนาดที่ใช้

คือ 25 mg วันละครั้ง จนถึง 400 mg ต่อวัน อย่างไรก็ตาม Dantrolene ทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงมากจึงไม่เป็นที่นิยมใช้ นอกจากในรายที่ไม่สามารถเคลื่อนไหวได้แล้ว เพื่อประโยชน์ในการพยาบาลเท่านั้น

9.2 ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มคือ

9.2.1 ออกฤทธิ์โดยการเพิ่ม presynaptic inhibition เช่น diazepam, tizanidine หรือ progabide

Diazepam เป็นยาในกลุ่ม benzodiazepine จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า diazepam ออกฤทธิ์โดยทำปฏิกิริยากับ allosteric protein modulator ของ GABA_A recognition site ทำให้ receptor จับกับ GABA ได้ดีขึ้น และมี chloride conductance เพิ่มขึ้น ผลคือทำให้ presynaptic inhibition บริเวณ axoaxonal synapse เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ diazepam ยังออกฤทธิ์บริเวณ presynaptic site โดยการเพิ่มการหลั่ง GABA และลด postsynaptic excitatory response โดยยับยั้งการหลั่งของ glutamate ขนาดที่ใช้ควรเริ่มจากเม็ดละ 2 mg วันละ 2 ครั้ง และเพิ่มได้จนถึง 10 mg วันละ 3 ครั้ง อาการข้างเคียงที่พบบ่อยคือ อาการทางระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ง่วงซึม เวียนศีรษะ เหนื่อย เป็นต้น ดังนั้นจึงควรระวังในผู้ป่วยสูงอายุ หรือมีโรคใน higher central nervous system

Tizanidine (5-chloro-4-(2-imidazolyl-2-yl-amino)-2,1,3-benzothiadiazole) เป็นอนุพันธ์ของ imidazolone มีฤทธิ์เป็น selective alpha-2-receptor agonist โดยจับกับ alpha-2-adrenoreceptor ใน polysynaptic pathway เป็นผลให้ alpha motoneuron firing ลดลง ขนาดของยาที่ใช้คือ 12-36 mg อาการข้างเคียงที่พบบ่อยคือ ง่วงซึม อ่อนเพลีย และปากแห้ง

Progabide และ metabolic product ของสารนี้ อันได้แก่ GABA และ GABA amide จะจับกับ GABA_A receptor สารนี้จะไปเพิ่ม presynaptic inhibition และลด mono และ polysynaptic reflexes

9.2.2 ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการหลั่ง excitatory neurotransmitter ได้แก่ baclofen, excitatory amino acid antagonist (เช่น อนุพันธ์ของ dicarboxylic amino acid (AP5 (2-amino-5-phosphoropentanoate) และ CPP (3-(2-carboxypipenzin-4-yl)-propyl-1-phosphonate) ซึ่งออกฤทธิ์แย่งจับที่ NMDA receptor หรือ arylcyclohexylamine

ketamine ซึ่งเป็น non-competitive inhibitor ที่ NMDA receptor) ยาในกลุ่มนี้ที่สำคัญคือ baclofen

Baclofen (B-(parachlorophenyl) gamma aminobutyric acid) เป็นอนุพันธ์ของ GABA มีฤทธิ์เป็น specific GABAB agonist เมื่อจับกับ GABAB receptor บนปลายประสาทของ primary afferent fiber แล้วจะทำให้ calcium influx ลดลง เป็นผลให้ transmitter release ลดลง การกระตุ้น alpha motoneuron จึงลดตามไปด้วย นอกจากนี้ยังสามารถลดการหลั่ง excitatory transmitter อื่น ๆ เช่น substance P จาก nociceptive afferent ending จากผิวหนัง ทำให้ flexor reflex ลดลง ยานี้ใช้ได้ผลดีในการรักษาอาการ painful flexor หรือ extensor spasm โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในไขสันหลัง เช่น multiple sclerosis หรือจากอุบัติเหตุ โดยเริ่มให้ในขนาด 10 mg วันละ 2 ครั้ง และเพิ่มได้จนถึง 100-150 mg ต่อวัน ระดับยาที่ได้ผลในการรักษาคือ 80-400 mg/ml อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ ง่วงซึม เหนื่อย การกดการหายใจและระบบไหลเวียนโลหิต ในระยะหลังได้มีผู้ใช้ baclofen รักษาภาวะ spasticity ที่เกิดจากรอยโรคในไขสันหลัง โดยใช้วิธีฉีดเข้าในช่องไขสันหลัง (intrathecal injection) พบว่าได้ผลดี แม้ในรายที่ไม่ได้ผลด้วยยารับประทาน

นอกจากที่กล่าวมาแล้ว ยังมีผู้ทดลองใช้ยาอีกหลายชนิดในการรักษาภาวะนี้ เช่น ยาในกลุ่ม adrenergic

blocker เช่น chlorpromazine หรือ phenothiazine หรือ anticonvulsant เช่น hydantoin เป็นต้น แต่ไม่ได้ผลดีในการรักษา จึงไม่น่ามากกว่าในที่นี้

10. สรุป (Conclusion)⁽²⁰⁾

ภาวะ spasticity เป็นกลุ่มอาการที่พบได้ในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในระบบประสาทส่วนกลาง ไม่ว่าจะเป็นในระดับ cerebral hemisphere, brainstem หรือ spinal cord ทั้งนี้เป็นผลจากการลดลงของ inhibitory input ที่ลงมาสู่ alpha motoneuron ทำให้ alpha motoneuron ไวต่อการกระตุ้นมากกว่าปกติ อาการและอาการแสดงนั้นแตกต่างกันไปตามระดับของระบบประสาทส่วนกลางที่ถูกทำลาย จากการวิจัยในปัจจุบันได้พบสารสื่อประสาทหลายตัวที่เกี่ยวข้องกับอาการ spasticity ได้มีความพยายามที่จะรักษาภาวะดังกล่าวนี้ด้วยวิธีต่าง ๆ กัน ทั้งการรักษาด้วยยาและการไม่รักษาด้วยยา ซึ่งให้ผลแตกต่างกันไป สำหรับการรักษาด้วยยานั้น ยาที่ใช้กันอยู่บ่อย ๆ คือ diazepam, tizanidine, baclofen อย่างไรก็ตามสิ่งหนึ่งที่จะต้องระลึกไว้เสมอคือผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีรอยโรคในระบบประสาทส่วนกลางนั้นมีความพิการจากอาการทางลบคือ อาการอ่อนแรงมากกว่าจาก spasticity และการรักษา spasticity อาจทำให้อาการอ่อนแรงนั้นเลวลงได้ และผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของสมองอาจเกิดผลข้างเคียงจากยาเหล่านี้ได้ง่าย ดังนั้นจึงควรเลือกผู้ป่วยอย่างเหมาะสมก่อนที่จะให้การรักษา

References

1. Lance JW. Symposium synopsis. In: Feldman RG, Young Rr, Kaella WP, eds. Spasticity: Disordered Motor Control. Chicago: Yearbook, 1980. 485-94
2. Benecke R. General aspects of motor physiology and pathology. In: Emre M, Benecke R, eds. Spasticity. New Jersey: The parthenon Publishing Group, 1989. 15-26
3. Boyd IA. Muscle spindles and stretch reflexes. In: Swatz M, Kennard C, eds. Scientific Basis of Clinical Neurology. New York: Churchill, Livingstone, 1985. 74-97
4. Young RR, Delewaide PJ. Drug therapy: spasticity. N Engl J Med 1981 Jan 1, Jan 8; 304(1,2): 28-33, 96-9
5. Davidoff RA. Actions of antispastic drugs. In: Emre M, Benecke R, eds. Spasticity. New Jersey: Parthenon Publishing Group, 1989. 111-24
6. Gertel WM. Distribution of synaptic transmitters in motor cortex with reference to spasticity. In: Emre M, Benecke R, eds. Spasticity. New Jersey: Parthenon Publishing Group 1989. 111-24
7. Burke D. A reassessment of the muscle spindle contribution to muscle tone in normal and spastic man. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP, eds. Spasticity: Disordered Motor Control. Chicago: Year Book, 1980. 261-78
8. Young RR, Weigner AW. Spasticity. Clin Orthop 1987 Jun; 219: 50-62
9. Katz R, Pierrot-Deseilligny E. Recurrent inhibition

- of alpha-motoneurons in patients with upper motor neuron lesions. *Brain* 1982 Mar; 105(1) : 103-24
10. Poew W. The clinical spectrum of spastic syndromes. In: Emre M, Bender R, eds. *Spasticity*. New Jersey: Parthenon Publishing Group, 1989. 71-9
 11. Chantraine A, Lataste X, Van Quwenaller C. *Methods of Assessing Spasticity*. Basle: Sandoz, 1986.
 12. Bavery NG, Hill Dr, Hudson AL. Heterogeneity of mammalian GABA receptors. In: Bavery NG. *Action and Interactions of GABA and Benzodiazepine*. New York: Raven Press, 1984. 81-108
 13. Chantraine A. Management of spasticity in hemiplegia. In: Benecke R, Conrad B, Marsden CD, eds. *Motor Disturbances I*. London: Academic Press, 1987. 187-95
 14. Coward DM. Pharmacology and mechanism of action of tizanidine. In: Emre M, Benecke R, eds. *Spasticity*. New Jersey: Parthenon Publishing Group, 1989. 131-40
 15. Duncan GW, Shahani BT, Young RR. An evaluation of baclofen treatment for certain symptoms in patients with spinal cord lesions: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 1976 May; 26(5): 441-6
 16. Henry JL. Pharmacologic studies on baclofen in the spinal cord of the cat. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP, eds. *Spasticity: Disordered Motor Control*. Chicago: Yearbook, 1980. 437-52
 17. Penn RD, Savoy SM, Corcos D, Latash M, Gottlieb G, Parke B, Kroin JS. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med* 1989 Jun 8; 320(23): 1517-21
 18. Sindon M, Jeanmonod D. Microsurgical DREZotomy for the treatment of spasticity and pain in lower limbs. *Neurosurgery* 1989 May; 24(5): 655-70
 19. Young RR. Treatment of spastic paresis. *N Engl J Med* 1989 Jun 8; 320(23): 1553-5
 20. Demitrijevic MR, *Spasticity*. In: Swatz M, Kennard C, eds. *Scientific Basis of Clinical Neurology*. New York: Churchill, Livingstone, 1985. 108-15