



**Karolinska
Institutet**

Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle
Masterprogrammet i klinisk medicinsk vetenskap
Huvudämnet klinisk medicinsk vetenskap
Examensarbete, 15 högskolepoäng
Vårterminen 2011

Btx-A injections and therapeutic intervention: Effects on the mobility of the upper limb in children with CP

-A pilot study

Btx-A injektioner och terapeutiska interventioner: Effekter på rörelseförmåga i övre extremiteter hos barn med CP.

- En pilotstudie

Författare: Jenny Hedberg

Handledare: Lena Krumlinde-Sundholm, Karolinska Institutet

Examinator: Claudia Lampic



Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle

Masterprogrammet i klinisk medicinsk vetenskap

Huvudämnet klinisk medicinsk vetenskap

Examensarbete, 15 högskolepoäng

Vårterminen 2011.

Btx-A injektioner och terapeutiska interventioner: Effekter på rörelseförmåga i övre extremiteter hos barn med CP – En pilotstudie

Sammanfattning

Cerebral pares (CP) är en icke-progressiv hjärnskada men symptomen kan ändra sig över tid. Sekundära problem i form av kontrakturutveckling kan medföra ökande svårigheter att utföra rörelser. Spasticitet innebär ökad muskelspänning. En metod för att minska spasticitet är att injicera Botulinumtoxin-A (Btx-A) i spastiska muskler. Btx-A kan främja funktion och måluppfyllelse i habiliteringsprocessen.

Pilotstudien avser att utvärdera behandlingseffekter av Btx-A och terapeutiska interventioner (TI) i övre extremiteten för barn med CP samt att undersöka om turordningen för interventionerna har betydelse för behandlingseffekten. Vidare avses att utvärdera hur många barn som behöver delta för att säkerställa statistisk power i en framtida fullskalig studie.

Studien är randomiserad, kontrollerad med cross-over design och wash-out period. Tio barn injiceras med Btx-A vid ett tillfälle och deltog i två interventionsperioder under nio månader.

Btx-A och TI i kombination visade sig främja rörelsefunktioner hos barn med CP. Kombinationen visar sig vara effektivare än TI allena. Föräldrar stödjer positiva effekter av Btx-A i kombination med TI. Interventionsordningen hade betydelse för en av fyra variabler. Förändring av aktiv supination var större vid högre ålder. Power-beräkning kunde utföras för variablerna passiv och aktiv supination och resultaten visade att sex respektive 29 par barn vara tillräckligt.

Det är svårt att dra slutsatser av resultatet med hänsyn till antalet barn. Studier med större undersökningsgrupp efterfrågas.



Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle

Masterprogrammet i klinisk medicinsk vetenskap

Huvudämnet klinisk medicinsk vetenskap

Examensarbete, 15 högskolepoäng

Vårterminen 2011.

Btx-A injections and therapeutic intervention: Effects on the mobility of the upper limb in children with CP

-A pilot study

Abstract

Cerebral palsy (CP) is a non-progressive impairment, however symptoms may change over time. Botulinum toxin-A (Btx-A) injections offers a method to decrease spasticity which can increase function and goal attainment.

This pilot study aimed to evaluate the effects of Btx-A and therapeutic intervention (TI) for the upper limbs, in combination, and to explore whether the order of the interventions impacted on the results. A further purpose was to evaluate the number of children required to ensure statistical power.

The study was randomised, controlled with a cross-over design and wash-out period. Ten children were randomized concerning the order of the intervention regimes. They were injected with Btx-A at one occasion and participated in two intervention periods over a nine month period.

Btx-A and TI improved motor functions. The combination was more effective than TI alone. Parents support the positive effects of the combination of Btx-A /TI. The order of the intervention regimes had importance in one of the four measured variables. Change in active supination was correlated to age. Power, calculations for active and passive supination revealed that six and 29 pairs of children respectively would constitute a sufficient sample sizes.

It is difficult to draw conclusions because of the limited number of children. Studies with larger samples are required.

Innehållsförteckning

1. INLEDNING	6
2. BAKGRUND	6
2.1 ICF-CY	7
2.2 CP	8
2.2.1 <i>Klassificering av subtyper av cerebral pares och funktionella aspekter.</i>	8
2.2.2 <i>Spastisk CP</i>	8
2.2.3 <i>CPUP</i>	9
2.3 BOTULINUMTOXIN-A (BTX-A)	9
2.3.1 <i>Nationella riktlinjer</i>	10
2.4 TERAPEUTISKA INTERVENTIONER (TI)	10
2.5 BTX-A I KOMBINATION MED TERAPEUTISKA INTERVENTIONER	11
3. SYFTE	11
4. FRÅGESTÄLLNINGAR	11
5. MATERIAL OCH METOD	11
5.1 STUDIEDESIGN	11
5.2 URVAL OCH INKLUSIONSKRITERIER	12
5.3 UNDERSÖKNINGSGRUPP	12
5.4 PROCEDUR	13
5.4.1 <i>Procedur/process</i>	13
5.4.2 <i>Interventionsregim</i>	13
5.5 INJICERADE MUSKLER	14
5.6 BEDÖMNINGSMETODER	15
5.7 BEARBETNING OCH ANALYS	15
6. ETIK	17
7. RESULTAT	17
7.1 EFFEKTER AV DEN TOTALA INTERVENTIONSPERIODEN OM 9 MÅN	17
7.2 FÖRÄLDRAENKÄT	21
7.3 EFFEKTER AV REGIM A RESP B	22
7.4 INTERVENTIONSORDNINGENS BETYDELSE FÖR EFFEKTER	26
7.5 SAMBAND MELLAN FÖRÄNDRING OCH DEMOGRAFISKA DATA	27
7.6 POWERBERÄKNINGAR FÖR AKTIV OCH PASSIV SUPINATION	27

8. DISKUSSION.....	29
8.1 RESULTATDISKUSSION.....	29
8.2 METODDISKUSSION.....	30
9. KONKLUSION.....	32
10. REFERENSER.....	33

BILAGOR:

<i>BILAGA 1. MACS OCH HANDFUNKTIONS KLASSIFIKATION ENLIGT HOUSE.....</i>	<i>37</i>
<i>BILAGA 2. PATIENTINFORMATION.....</i>	<i>38</i>
<i>BILAGA 3. BESKRIVNING AV MÄTVARIABLERNA SUPINATION, ZANCOLLI OCH TUMB-IN –PALM.....</i>	<i>40</i>
<i>BILAGA 4. ENKÄT FÖRÄLDRAR.....</i>	<i>43</i>

1. Inledning

Habiliteringsverksamheten i Sörmland beskriver och konkretiserar verksamhetens uppdrag genom en vision om; att personer med funktionsnedsättningar ska få vara aktiva, gör sina egna val och vara delaktiga i samhället(1).

Habiliteringsarbetet gentemot barn och familjer i Sörmland bygger på ett samarbete där föräldrar är aktiva i processer och målformuleringar. Härigenom har dörrar öppnats för ökad kunskap hos föräldrar som med all rätt idag ställer frågor om interventioner och även ställer krav på att de metoder som används ger en vinst för barnet. I mitt kliniska arbete har jag mött många föräldrar till barn med cerebral pares (CP) som haft frågor som fokuserats runt evidens för vinsten av Btx-A injektioner och terapeutiska interventioner (TI).

Det råder vissa oklarheter om huruvida effekten av Botoxinjektioner och terapeutiska interventioner i övre extremiteter påverkar funktioner och rörlighet i övre extremiteter hos barn med CP. Vilka eventuella vinster som kan uppnås med interventionen är högst angeläget att utvärdera med tanke på det tilltagande användandet av Btx- A för att reducera spasticitet under 2000 talet (2).

För att kunna erbjuda rätt intervention i rätt tid har Habiliteringen i Sörmland sedan 2004 utfört årliga statustagningar av övre extremiteterna inom ramen för det nationella Cerebral Pares Uppföljnings Programmet (CPUP) (3).

Vidare randomiserad kontrollerad forskning inom området är väsentlig för att utvärdera konservativa interventionseffekter (t.ex träning, ortoser) (4), interventionsregimer (upplägg, duration, frekvens av träning) och även för att undersöka vilka barn som har mest nytta av Btx-A injektioner. Studier med större population och studier som utvärderar långtidseffekter efterfrågas (5).

2. Bakgrund

Spasticitet är den vanligaste typen av motorisk störning vid CP. Den orsakar i varierande omfattning sekundära problem såsom muskel- och led kontrakturer, smärta, svårigheter att utföra rörelser och att inrätta kroppen på ett ändamålsenligt sätt i utförandet av aktiviteter (6).

En metod för att främja den motoriska utvecklingen hos barn med CP är att injicera Botulinumtoxin-A(Btx-A) i spastiska muskler och därmed underlätta för genomförande av terapeutiska interventioner (TI) som t. ex träning och ortos användning. Metoden kan idag betraktas som en vedertagen metod som används även som alternativ till kirurgiska ingrepp och bidrar till ett bättre underlag vid bedömning av den biomekaniska balansen mellan den spastiska muskeln och den svagare antagonisten (7).

Det finns olika uppfattningar om huruvida Btx-A i kombination med TI främjar både kroppsfunktioner och aktivitetsutförande enligt ICFs begreppsdefinitioner. Under senare tid har flera studier publicerats som stödjer Btx-A effekter i kombination med TI vad gäller att reducera funktionsnedsättning, främja aktivitetsnivå och främja mål uppfyllelse (8). Studier har visat på olika nivå av evidens beroende på vilka forskningsmetoder som använts. Nivå A (Hög evidens) evidens stödjer Btx-A injektioner för att främja måluppfyllelse, nivå B (måttlig evidens) evidens stödjer interventionen för att reducera muskel spänning, nivå U evidens (låg evidens) stödjer inte Btx-A för att förbättra aktivitet och funktion i övre extremiteterna (9). En

Cochrane review visar hög evidens för säkerhet av Btx-A som behandling (8). Där framhålls även att Btx-A i kombination med TI är en signifikant bättre metod för att förbättra handfunktion än TI eller Btx-A allena (9).

Äldre studier framhåller även att Btx-A inte signifikant främjar rörelse relaterade funktioner och muskelfunktioner men reducerar muskelspänning och ger en förbättrad gripa/släppa funktion och aktivitetsförmåga (2, 10, 11, 12).

I en enkätundersökning fick föräldrar till barn med CP en möjlighet att delge sina upplevelser och uppfattningar av Btx-A injektioner efter behandlingsperioden med Btx-A. Studien visade på genomgående positiva resultat för uppfattning om rörelseförmåga, välbefinnande, ork och humör. Åtta föräldrar av 24 tyckte dock att barnet hade fått för lite terapeutiska interventioner och för lite uppföljning efter Btx-A (13).

Mål inom det kliniska habiliteringsarbetet formuleras på aktivitet och delaktighetsnivå. Interventioner inom habiliteringen syftar till att skapa förutsättningar för ett så aktivt och självständigt liv som möjligt hos barnet genom kompensande, stödjande och utvecklande insatser. Insatserna som erbjuds barnen kan således vara såväl på kroppsfunktions- som delaktighetsnivå (1).

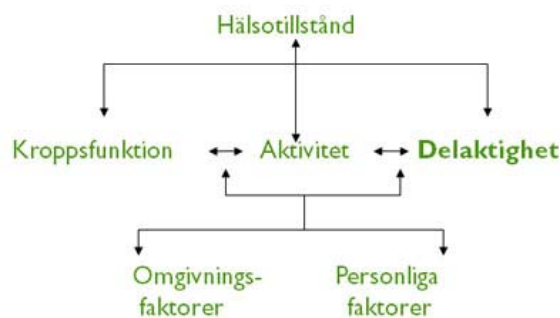
Det är troligt att barn med CP kan förbättra förmågan att använda sina händer och utföra aktiviteter genom att erhålla interventioner på kroppsfunktionsnivå såväl som på aktivitetsnivå. En kombination av interventioner på olika nivå rekommenderas (14). Eftersom insatser erbjuds med bred arsenal är det viktigt att de som arbetar med habilitering delar ett gemensamt språk (1).

2.1 International Classification of Functioning, Disability and Health- Child/ Youth (ICF-CY)

ICF erbjuder ett standardiserat språk och en struktur och definierades som International Classification of Functioning, Disability and Health 2001. ICF används idag som vetenskaplig grund. Det övergripande målet för ICF utgår ifrån en interaktiv modell och är uppdelad i två delar; funktionstillstånd respektive kontextuella faktorer som vidare delas upp i domäner som benämns kroppsstruktur/kroppsfunktion, aktivitet/delaktighet respektive omgivning och personfaktorer. Interventioner inom en domän kan påverka en annan (15). Det finns dock inget linjärt samband mellan funktionsnedsättning och utveckling av färdigheter, med ICFs termer beskrivet kroppsfunktionsnivå och aktivitetsnivå (16).

Interventioner som erbjuds från habiliteringen har fokus inom olika domäner men mot gemensamma mål. ICF-CY (Child/Youth) utvecklades utifrån ICF med fokus på barn och ungdomar. Klassifikationen används idag inom habiliteringen som begreppsmall, struktur och tankemodell i det kliniska arbetet. ICF-CY skapar möjligheter att beskriva barnets funktionstillstånd, funktionshinder och hälsa och kan hjälpa till och underlätta vid planering av interventioner på individnivå (ICF-CY) (15).

Btx-A injektioner på kroppsstrukturnivå kan skapa förutsättningar för barnet att utveckla färdigheter på aktivitets och delaktighetsnivå och därmed öka graden av måluppfyllelse (7, 9, 11). Rörelsemönstret är svårt att förändra men kvaliteten på rörelserna speglar funktionsnedsättningen och kan effektiviseras genom att barnet lär sig strategier som främjar funktionella färdigheter (14).



Figur 1. (15).

2.2 Cerebral Pares (CP)

Definitionen av CP har under 2000-talet utvidgats till att utöver motorisk problematik också kommit att omfatta sensoriska funktioner (syn, hörsel, känsel), perception, kognition, kommunikation och beteende, epilepsi och sekundära muskuloskelettala problem (5, 17).

Under 2007 har ett nytt förslag till klassificering antagits. Sammanfattningsvis beskrivs CP enligt den senaste definitionen som;

En grupp av bestående störningar i utvecklingen av rörelser och kroppshållning som orsakats av en icke progressiv hjärnskada som uppstått under utvecklingen av hjärnan under foster eller spädbarn stadiet. De motoriska störningarna hos barn med cerebral pares åtföljs ofta av störningar av känsel, perception, kognition, kommunikation och beteende, av epilepsi och sekundära muskuloskelettala problem (18).

2.2.1 Klassificering av subtyper av cerebral pares och funktionella aspekter

CP-skadan kan delas in i olika former utifrån symptomens utbredning och benämns som bilaterala eller unilaterala former (19, 20). Denna beskrivning bör enligt den nya definitionen kompletteras med den funktionsbeskrivande klassificeringen. Rekommenderade för detta är Gross Motor Function Classification System (GMFCS) och Manual Ability Classification System (MACS) som beskriver barnets funktionella förmåga (19, 20). GMFCS beskriver barnets grovmotorik och MACS beskriver förmågan att hantera föremål i vardagen (20). Denna kombination av beskrivning av skadans påverkan på olika kroppsdelar och den funktionell påverkan ska ge en beskrivning av skadans karaktär och omfattning. Instrumenten GMFCS och MACS korrelerar men ersätter inte varandra (21).

2.2.2 Spastisk Cerebral Pares

CP kan indelas i spastisk, ataktisk och dyskinetisk CP. Den överlägset vanligaste formen av CP är den spastiska som delas in i bilateral (36%) unilateral (34%) och dyskinetisk CP (5). Spastisk CP karaktäriseras av ökad tonus, livliga reflexer och ibland klonus. Spasticitet definieras som hastighetsberoende ökning i toniska sträckreflexer med överdrivna senreflexer som påverkar kroppsfunktioner (3).

I det spastiska rörelsemönstret i övre extremiteter ses vanligen en inåtrotation av axelleden och adduktion av armen in mot bålen. Armbågen är ofta flekterad och underarmen pronerad. Handleden ses ofta ulnardevierad, flekterad och falangerna flekterade. Tummen är ofta adducerad och flekterad in mot handens vola. Även hyperextension av falangernas IP leder

kan förekomma. Antagonister till de spastiska musklerna blir ofta svaga eller paretiska Detta främjar obalansen mellan agonist och antagonist. Rörelsemönstret kan över tid förorsaka kontrakturutveckling i de spastiska muskelgrupperna om inte interventioner vidtas för att förhindra eller bromsa förloppet (24).

Spasticiteten medför nedsatt funktionell rörlighet och utgör ett funktionshinder i barnens vardag som vid t. ex av och påklädning, måltidssituationer och i lek aktiviteter (21). Svår spasticitet tar även mycket energi av barnet och kan vara smärtsam (6). Även barnets räckvidd påverkas. Kraft, grepp och precisionsövningar försämras av muskelobalansen (24).

Barn med CP och spasticitet inom habiliteringen i Sörmland erbjuds idag regelmässigt deltagande i ett nationellt uppföljningsprogram för barn med CP och CP-liknande symtom, CPUP (2). Härmed definieras mål och interventioner initieras inom olika domäner utifrån ICF-CY utifrån resultaten i bedömningen (3, 16).

2.2.3 Cerebral Pares Uppföljnings Program (CPUP)

CPUP uppföljningsprogram startades i Lund 1994. CPUP är ett nationellt kvalitetsregister för barn med CP eller CP liknande symtom. Sedan 2005 registreras alla uppgifter som ledrörlighet, funktion, mål och interventioner i registret. Förekomsten av CP i landet speglas i CPUP. Programmet syftar till att säkerställa att barnen får rätt behandling i rätt tid (3).

Habiliteringen i Sörmland tog under 2004 steget in i CPUP i syfte att fånga upp barn med CP. Ett mer strukturerat omhändertagande har under 2005-2006 utvecklats och successivt implementerats i det kliniska arbetet. CPUP utgör en grund för realistiska målformuleringar och inför interventions planering. Interventionsalternativen kan innefatta Btx-A injektioner, kirurgiska ingrepp och/eller terapeutiska interventioner. Arbetet bedrivs i samarbete mellan handkirurgi, ortopedi och habilitering i syfte att uppnå ett multidisciplinärt omhändertagande (3). Totalt i Sverige deltog 2287 barn under 2009 och i Sörmland deltog 78 barn i CPUP (3).

2.3 Botulinumtoxin A (Btx-A)

Användandet av Btx-A startade redan på 80-talet (13) men det första kliniska användandet av Btx-A för att reducera spasticitet hos barn med CP startade med Andrew Koman 1988. 1993 dokumenterades användningen av Btx-A för första gången vid behandling av spastiska muskler hos barn med CP. Botulinumtoxinet produceras av bakterien *Clostridium botulinum* (25). Botulinumtoxinet finns i Sverige tillgängligt som Btx-A under läkemedelsnamnen Botox och Dysport. I den här studien injiceras barnen enbart med Btx-A. Olika egenskaper som pris, giftighet, spridningsbenägenhet och terapeutisk bredd avgör varje användares val av läkemedel. Btx-A är proteiner som injiceras i den spastiska muskeln och försvagar muskelaktiviteten genom att frisättningen av transmittorsubstansen acetylcholin i synapsklyftan blockeras vid nervändplattan. Behandlingen leder till en kemisk denervation av muskeln som orsakar tillfällig pares och därmed minskad spasticitet (8). Den kliniska effekten (minskad spasticitet och ökad töjbarhet) inträder efter 1-5 dagar och kvarstår vanligtvis i allt mellan 2 till 6 mån (12, 13).

Vanligen injiceras flera muskelgrupper vid samma behandlingstillfälle. Främst behandlade muskelgrupper i övre extremiteter är armbågens flexorer, underarmens pronatorer, handledens och fingrarnas flexorer och tummens flexorer och adduktorer (8, 26).

2.3.1 Nationella riktlinjer

En multidisciplinär nationell arbetsgrupp bestående av läkare och terapeuter med erfarenhet av Btx-A behandling inom övre extremiteterna vid CP har utarbetat nationella riktlinjer för Btx-A behandling. Gruppen har i arbetet definierat tre indikationsgrupper som benämns, A) Omvårdnadsindikation, kontrakturprofylax, smärtlindring, B) Förbättrad grovmotorik, ”positionering”, minska dystoni och C) förbättrad handmotorik. Efterbehandlingen inom respektive indikationsgrupp syftar mot olika mål med interventionen (24). Barn som deltar i denna studie uppfyller indikationer för grupp C där syftet är att förbättra aktiv handfunktion och finmotorik. Btx-A injektionerna måste därmed enligt riktlinjerna åtföljas av ett individuellt anpassat träningsprogram inkluderande muskeltöjningar, styrketräning av antagonister och arm/handortoser. Behandlingen skall föregås av en klar individuell målbeskrivning. Träningen skall ske mot uppsatta mål och dokumenterad utvärdering skall göras före och efter behandlingen. För att bibehålla terapeutisk effekt och för att aktiv handfunktion skall kunna förändras, förbättras och utvecklas kan flera Btx-behandlingar i serie om tre injektioner under ≥ 12 mån ges (24).

Arbetsgruppen lämnar även rekommendationer om utvärderingsinstrument för att på ett enhetligt sätt mäta behandlingseffekter. Samtliga bedömningsinstrument i denna studie ingår i de nationella rekommendationerna (24).

2.4 Terapeutiska interventioner

Arbetsgruppen som tagit fram nationella riktlinjer beskriver generella rekommendationer vad gäller ortosbehandling och träning (24). Det terapeutiska interventions upplägget för barn med CP ser dock olika ut inom habiliteringarna i Sverige och är vagt beskrivet. Inga nationella riktlinjer eller konsensus råder om hur och vad som ska tränas, eller med vilken duration, frekvens och intensitet interventionerna bör utföras. I en artikel från 2010 föreslås dock rekommendationer av interventioner för att förbättra användandet av händer och handfunktioner. U nivå av evidens underbygger rekommendationerna. CI terapi, styrketräning, bimanuell träning, funktionella ortoser föreslås. Även duration, frekvens och intensitet omnämns. Vad som saknas är information om hur interventionerna bör genomföras (8). Valet av terapeutiska interventioner beror på flera faktorer t.ex. barnets funktionella förmåga, vilka symtom som är mest framträdande och familjens förutsättningar att delta i behandling. Mer och mer praktiserar nätverksbaserad träning i vardags aktiviteter och mindre och mindre tränar och behandlas barn med CP individuellt. Att överväga tränings alternativ som integrerar flexibilitet och mål i vardags tränings program rekommenderas. Det ”nya” sättet att träna utgör idag alternativ till de tidigare traditionella metoderna och följer habiliteringens visioner (6).

Mer forskning är nödvändig för att få en förklaring av strukturella förändringar som uppstår i en förkortad spastisk muskel hos barn med CP och även en ökad förståelse för hur man på bästa sätt praktiserar interventioner hos barn med CP efterfrågas (7, 27). Rekommendationer om att träna enligt specificitetsprincipen dvs övning ger färdighet finns väl dokumenterat inom såväl idrottsforskning som inom neurologin där man diskuterar motorisk inläring och utveckling av färdigheter. Specificitetsprincipen pekar på det enkla faktum om att du blir bra på det du gör. T ex så uppmanas en höjdhoppare att öva på just höjdhopp för att bli bra på den grenen. För att klara att dra upp dragkedjan i jackan så är det den aktiviteten som ska övas (13, 28, 29).

2.5 Btx-A i kombination med Terapeutiska Interventioner

För att motivera interventioner som Btx-A injektioner inom habiliteringsverksamheten är det viktigt att effekter utvärderas och nyttan förtydligas. Inför beslut om behandling ska hänsyn tas till alla dimensioner av ICF(30). Om Btx-A i kombination med TI visar sig skilja sig obetydligt från TI enbart kan Btx-A injektioner i övre extremiteter hos barn med CP ifrågasättas och utvärderas ytterligare med en större population och över längre tid. Btx-A injektioner i aktuell målgrupp kräver för bästa resultat narkos som är behäftat med vissa risker alternativt smärta eller obehag för barn som injiceras utan narkos. Därför är det extra angeläget att interventionen är utvärderad och innebär en vinst för de barn som erbjuds Btx-A injektioner i kombination med TI. Det är även angeläget att undersöka om interventionsordning, funktionsnivå och ålder påverkar interventionseffekter (5,12,23).

3. Syfte

Denna pilot studie avser att mäta behandlingseffekter av Btx-A och TI för övre extremiteten, i kombination respektive TI enbart, för barn med CP samt att undersöka om turordningen för interventionerna har betydelse för behandlingseffekter. Studien avser vidare att utvärdera hur många barn som behövs för att säkerställa statistisk power.

4. Frågeställningarna var följande:

1. Främjar btx-A injektioner och terapeutiska interventioner i kombination rörlighet i underarm, handled och tumme?
2. Vilken är föräldrars uppfattning av effekter av Btx-A vad gäller barnets muskelspänning och aktivitetsförmåga?
3. Föreligger skillnad av behandlingseffekter mellan Btx-A kombinerat med Terapeutiska Interventioner (regim A) versus enbart Terapeutiska Interventioner (regim B)?
4. Har interventionsordningen betydelse dvs spelar det någon roll om barnet inleder den totala behandlingsperioden med regimen A eller B? (A= Btx-A+ Terapeutiska Interventioner, B= Terapeutiska interventioner)?
5. Föreligger samband mellan grad av förändring mot demografiska faktorer såsom ålder eller grad av funktionsnivå?
6. Hur många försökspersoner behövs för att utvärdera ovan nämnda frågeställningar med säkerställd statistisk power?

5. Material och metod

5.1 Studiedesign

Studien är en randomiserad, prospektiv, kontrollerad pilot studie med en crossover design. En wash out period mellan de två studieperioderna har använts för att möjliggöra utvärdering av Btx-A i kombination med terapeutiska interventioner gentemot enbart terapeutiska interventioner (31).

5.2 Urval och inklusionskriterier

De barn som utifrån sina mätvärden i CPUP (nedsatt rörlighet och/eller nedsatt funktion inom variablerna passiv supination, aktiv supination, Tumb-in-palm och Zancolli) bedömts behöva träffa en handkirurg för ställningstagande till behandling med Btx-A injektioner i syfte att förbättra handfunktion och handmotorik, erbjöds deltagande i studien.

Övriga inklusionskriterier:

- Barnet har inte erhållit botoxbehandling under de senaste 3 mån.
- Barnet har inte genomgått handkirurgi.
- Barnet uppvisar en inskränkning i supination, handleds- eller tumrörelser.
- Barnet har en MACS nivå I-III.
- Barnet är 1,5 - 12 år vid inkluderingstillfället.
- Barnet har en spastisk CP.

5.3 Undersökningsgrupp

Av de 78 barn i åldrarna 1,5 – 12 år som deltog i CPUP i Sörmland bedömdes 20 barn som möjliga deltagare utifrån att de hade förutsättningar att förbättra handfunktion och handmotorik. Två familjer planerade flytt till annan ort varför två barn inte tillfrågades om deltagande. Därefter bortsorterades åtta barn utifrån att de inte uppfyllde övriga inklusionskriterier och utifrån handkirurgens bedömning om att det saknades behov av Btx-A injektioner. Tio barn tillfrågades om deltagande i studien.

Tabell 1. Demografiska data för deltagarna

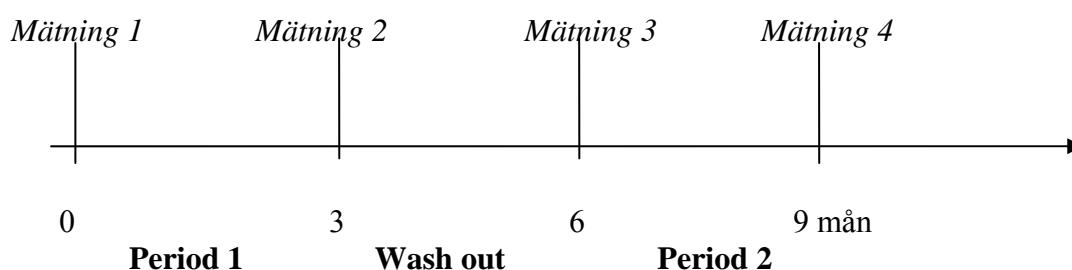
<i>Barn</i>	<i>Ålder vid Btx-A</i>	<i>Kön</i>	<i>MACS nivå</i>	<i>Afficerad hand</i>	<i>Handfunktion/ grupp enligt House</i>
1	3 år	♂	III	Hö	4
2	3 år	♂	III	Vä	3
3	4 år	♂	I	Hö	5
4	11 år	♂	II	Hö	3
5	8 år	♂	II	Hö	4
6	10 år	♀	II	Hö	5
7	7 år	♂	II	Hö	4
8	3 år	♂	III	Vä	0
9	4 år	♂	III	Hö	4
10	6 år	♀	III	Hö	2
Totalt 10	Medelvärde 5,8 år				

5.4 Procedur

5.4.1 Procedur/process

De barn som uppfyllde inklusionskriterierna inbjöds till deltagande och föräldrar och barn erhöll både muntlig och skriftlig information. De familjer som lämnat samtycke till att delta i studien randomiserades till Gr 1 eller 2. För grupp 1 blev den första behandlingsperioden interventionsregim A, d.v.s. Btx-A + TI. Efter washoutperioden startades interventionsregim B, d.v.s. enbart TI. Grupp 2 startade med interventionsregim B och regim A genomfördes efter washoutperioden. Alla barn genomgår alltså såväl intervention A som B men i olika turordning.

Barnen mättes vid fyra tillfällen under en 9 månaders period, före och efter respektive regim (regim A och B). Btx-A injiceras under narkos vid ett tillfälle på Uppsala akademiska sjukhus av handkirurg. Behandlingsperiod 1 följdes av en wash-out period om 3 mån utan specifika träningsinsatser.



Figur 2. Schematisk beskrivning av den totala studieperioden och behandlingsordning i de båda grupperna.

För att få kännedom om föräldrars upplevelse och uppfattning om effekterna av Btx-A i kombination med terapeutiska interventioner har barnens föräldrar svarat på en enkät 3 mån efter Btx-A injektionerna, i samband med mättillfället. Frågorna innehöll fasta svarsalternativ som byggde på en 5 gradig Likert skala där föräldrarna ombads att ringa in det påstående som stämde bäst överens med deras uppfattning (Bilaga 4).

5.4.2 Interventionsregim

Interventionerna är uppdelade i 2 regimer, regim A (Btx-A+TI) och B (TI) för att vara jämförbara. Behandlingsregimerna såväl med som utan Btx-A injektioner följer Habiliteringen i Sörmlands riktlinjer för post Btx-A behandling i övre extremiteter som innebär att barn som deltar i studien erbjuds behandling under ledning av terapeut under en sex veckors period. Behandlingen startas upp 1-2v efter injektionstillfälle respektive i anslutning till inledande av interventionsperiod för den gruppen som inte injicerats. Därefter får familjen ett hemträningsprogram utifrån rekommendationer och handledning från terapeut. Regimen bygger på de nationella riktlinjerna för post Btx-A behandling. Barnet inleder interventionsperioderna med TI under 4 dagar i följd med 2 pass/dag. Därefter följer 5 veckor med TI 1 ggr/v individuellt och i grupp under ledning av terapeut. Interventionerna riktas mot specifika individuella mål motsvarande de funktioner som avses förbättras. Träningen innehåller ett individuell träningsprogram för att stärka antagonister till de spastiska musklerna samt töjningsövningar för de spastiska musklerna, specifika funktionsövningar av fin och grovmotorik (stationsövningar som gripa/släppa, manipulera, sträcka sig efter föremål, kasta boll, bära bricka mm). Träningen sker såväl funktionellt, i aktivitet och i bassäng

behandling. Behandling av muskelkontrakturer och muskelobalans sker genom individuellt utformade ortoser för att såväl töja ut de spastiska musklerna samt för att förbättra antagonisternas position. Töjningsortoserna används minst 6 tim i sträck, oftast nattetid. För att förbättra funktion i handleden och/eller tumposition i t. ex. greppaktivitet utprovas funktionsortos, tumortos eller tumslynga.

Varje regim utvärderas efter 3 mån. Detta bygger på att den kliniska effekten av Btx-A (minskad spasticitet och ökad töjbarhet i muskeln) kvarstår vanligtvis i allt mellan 2 till 6 mån (12, 13).

5.5 Injicerade muskler

För att utvärdera effekter av Btx-A har just den rörelsefunktion som kan påverkas av den injicerade muskeln utvärderats specifikt. Tabell 2 visar vilka muskler som injicerats och utvärderats med vilket funktionstest. Tabellen visar också vilka muskler som injicerats för varje enskilt barn och hur många injektioner varje barn erhållit. Således har resultat för respektive funktionstest endast utvärderats för barn som injicerats i en muskel som kan påverka just den funktionen.

Tabell 2. Injicerade muskler för respektive barn samt utfört funktionstest.

Muskel	Rörelse	Barn nr	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Totalt antal injektioner	Funktionstest
			**	**	*	**	*	**	**	*	*	*		
		Kroppsdelen												
Infra-spinatus	Utåtrotation	Axel		x									1	Inåtrotation
Biceps	Flexion	Armbåge		x						x			2	Armbågs extension
PT	Pronation	Underarm			x	x		x	x	x	x	x	7	Supination
PQ	Pronation	Underarm						x					1	Supination
ECRL	Extension	Handled	x								x		2	Zankolli
ECU	Extension	Handled					x		x			x	3	Zankolli
FCU	Flexion	Handled		x	x	x	x	x	x			x	7	Zankolli
FCR	Flexion	Handled						x					1	Zankolli
PL	Flexion	Handled				x							1	Zankolli
FDS	Flexion	Fingrar				x	x						2	Zankolli
FDP	Flexion	Fingrar										x	1	Zankolli
FPL	Flexion	Tumme	x	x		x					x	x	5	Tumb in palm
FPB	Flexion	Tumme	x	x							x		3	Tumb in palm
AP	Adduktion	Tumme	x			x	x	x	x	x		x	7	Tumb in palm
Totalt antal injektioner			4	5	2	6	4	5	4	3	4	6	43	

* studiegrupp 1, **studiegrupp 2.

IS-Infraspinatus, B-Biceps, PT-Pronator teres, PQ-Pronator Quadratus, ECRL-Extensor carpi radialis longus, ECU-Extensor carpi ulnaris, FCU-Flexor carpi ulnaris, FCR-Flexor carpi radialis, PL-Palmaris longus, FDS-

Flexor digitorum superficialis, FDP-Flexor digitorum profundus, FPL-Flexor pollicis longus, FPB-Flexor pollicis brevis. AP-Adduktor pollicis.

5.6 Bedömningsmetoder

I studien utvärderas variabler på kroppsfunktionsnivå som enligt ICF beskrivs som t. ex rörelserelaterade funktioner och muskelfunktioner (15). Handfunktion kan beskrivas ur fler aspekter för att ge en tydlig bild av barnets förmåga att använda sina händer.

House handfunktionsklassifikation avser att klassificera graden av aktiv sträckförmåga i handled och fingrar och har använts som ett komplement till MACS för beskrivning av barnens funktionsnivå. En samstämmighet mellan MACS nivå och House funktions nivå föreligger (5,19,22). Bilaga 1.

Rörlighet vid supination mättes med plurimeter i grader enligt intervallskala. Plurimeter användes eftersom det är ett enkelt instrument att använda, det är tydligt att läsa av och lättare att positionera än den vanligare goniometern. Plurimeterns uppfinnare heter Jules Rippstein och resultaten har visat sig besitta hög intratesterreliabilitet (intraclass correlation coefficients 0.75–0.93) (35,36). Bilaga 3.

Samtidig aktiv handleds- och fingersträckning enligt Zancolli bedömdes utifrån en 5-gradig ordinal skala. Funktionen bedöms till grupper 0, 1, 2A, 2B och 3, där ett högre värde indikerar större svårighet (Bilaga 3).

Thumb-in-palm bedömdes enligt House tumklassifikation utifrån tummens position som typ I-IV när barnet greppar ett föremål. Positionstypen beskriver inte svårighetsgraden utan ger information om vilka muskler som är engagerade i det patologiska rörelsemönstret (22, 32, 33, 34, 35, 36). Bilaga 3.

Ingen av ordinaldatanivå variablerna är testat för validitet och reliabilitet. Inget motsvarande utvärderingsinstrument för bedömning av dessa funktioner har återfunnits varför alternativ inte var möjliga (22,32,33,34). Mätningarna har utförts av oberoende arbetsterapeut vid Habiliteringsverksamheten i Sörmland som inte känt till barnets lottade interventionsordning.

5.7 Bearbetning och analys

Mätvärdena för respektive barn har förts in i en matris i Excel som konverterats till SPSS statistikprogram för vidare beräkningar och analys (39).

Utgångsläget för grupp 1 och 2 vid mättillfälle 1 har beräknats enligt Mann-Whitney U-test för respektive variabel för att undersöka om barnen i de olika grupperna var jämförbara när de gick in i studien. Vid mätningar av oberoende variabler mellan interventionsgruppernas mättillfälle 1 och 3 söktes eventuell carry-over effekt med Wilcoxon's rang sum test, för att undersöka om förutsättningarna var lika för barnen i båda interventionsperioderna. Sambandet mellan period och behandlings regim (Interaktionseffekt) har beräknats med Mann-Whitney U-Test för att se efter om någon av behandlingsregimerna fungerar bättre under en viss period.

Beräkningar av interventionseffekter från mättillfälle 1 till 4, jämförelse av de 2 interventionsregimerna (A och B) och en utvärdering av interventionsordningen och förändringarna gjordes. Mätningar före och efter interventioner hos variablerna Aktiv och Passiv supination, Thumb in palm och Handled och fingersträckning enligt Zancolli omfattar ett flertal tester. För att utvärdera effekter av interventioner före och efter har Wilcoxon's

Signed Ranks Test använts för parade mätningar dvs varje barn jämförs med sig självt. Testet bygger på rangordnade data. Valet av detta ickeparametriska test bygger på att vi har en liten mängd barn som deltar i studien och i huvudsak har data på (40). Signifikansnivån bestämdes till $p < 0.05$.

För att utvärdera om interventionsordningen har betydelse har grupp 1 och 2 jämförts med varandra. Beräkningarna bygger på de ev förbättringar som gjorts under Btx-A i kombination med Terapeutiska Interventioner perioden inom grupp 1 respektive 2. Dessa grupp jämförelser har utförts enligt Mann Whitney U test (40).

Spearman's rho test har använts för ickeparametriska beräkningar av korrelationer mellan demografiska data såsom ålder och handfunktion enligt House hos variablerna aktiv, passiv supination, tumb in palm och Zancolli. Samband har angetts som svagt eller inget samband $r = 0.0-0.2$, svagt samband $r = 0.2-0.4$, moderat samband $r = 0.4-0.6$, starkt samband $r = 0.6-0.8$, väldigt starkt samband $r = 0.8-1.0$ enligt Saklind (41). Beräkningarna har gjorts under perioden med Btx-A i kombination med terapeutiska interventioner. Testet var 2 sidigt för att identifiera såväl positiv som negativ förändring (40).

Power är en funktion som kan hjälpa till att bestämma materialets storlek för att säkerställa statistisk styrka för att hitta skillnader mellan intervention A och B och bygger på frågan om hur många barn som behövs inkluderas i studien för att med statistisk signifikans påvisa förändring inom variablerna aktiv och passiv supination.

Ett antagande om att en förbättring av supination på 20 grader är en kliniskt relevant förändring har gjorts för att beräkna statistisk styrka. Valet av 20 grader byggde på kunskap om att variation pga mätfel på 5-10 grader är vanligt förekommande (vid parade mätningar som i detta fall, 5 grader åt vardera riktning), och att en förändring behöver överstiga denna slumpmässiga mätosäkerhet för att kunna anses som en säkerställd förbättring. Vid mindre förändring skulle mätfel kunna ge otillförlitliga värden för vidare beräkningar.

Powerberäkningarna är baserade på resultat ur denna studie vad gäller aktiv och passiv supination eftersom denna variabel var den enda på intervallskalenivå. Parametriska test valdes för beräkningarna. Parade t-tester valdes eftersom vi har valt en crossover design där intervention A och B legat till grund för mätningarna. De valda variablerna är möjliga att beräkna utifrån intervallskala varför de lämpar sig bäst för att säkerställa statistisk power för materialet. Beräkningarna syftar till att testa 0 hypotesten utifrån en medel förändring på 20 grader (42).

För att testa skillnader i förändring av rörligheten mellan behandlingsregimerna A och B har Wilcoxon Rang sum test använts. Powerberäkningarna har dock inte kunnat baseras på denna testmetod, eftersom powerberäkningsformler saknas för detta test. Istället har Student's t-test valts som testmetod vid powerberäkningarna. Resultatet från powerberäkningarna bör trots det kunna antas vara en rimlig approximation av den verkliga styrkan (power), då Wilcoxon Rang sum test har nästan lika stor styrka som Student's t-test. I allmänhet motsvarar styrkan i Wilcoxon's test runt 95 % av styrkan i ett t-test (39,42).

6. Etik

Landstinget Sörmland, Handikapp och habilitering är ansvarig för de personuppgifter som insamlats. Syftet med att samla in personuppgifterna är enbart för att möjliggöra ett genomförande av studien. Deltagarna i studien har rättighet att begära ett registerutdrag och få rättelse om där föreligger några felaktigheter. Deltagandet kan när som helst återkallas och utan att ange skäl till detta. Frivilligheten i deltagandet har ur både vårdnadshavare och barnets perspektiv beaktas mycket noga varför integritets-kränkning också bedöms som mycket liten. Studien kommer att bidra till ökade kunskaper om huruvida Btx-A påverkar rörlighet och handfunktion hos barn med CP med spasticitet som följd.

Deltagarna i studien har informerats om nytta och risker vid deltagande i studien. *Risk:* Barnet injiceras med Botox under narkos på Uppsala akademiska sjukhus. Narkos utgör en ökad risk. *Nytta:* Injicering av Botox utan narkos medför att barnet kan uppleva smärta vid injicering och spänner då muskler som avses injiceras. Detta kan leda till sämre möjlighet till precision vid injiceringen av preparatet mot muskelns motoriska enhet. Etiskt tillstånd för genomförande av studien har erhållits vid Stockholms etikprövningsnämnd där man även lämnat godkänt för läkemedelsprövning.

7. Resultat

Samtliga tillfrågade familjer tackade ja till deltagande i studien. 10 barn i åldrarna 3-11 år (medelvärde= 5,8 år) har genomgått den totala studieperioden om nio månader. Åtta av 10 barn var pojkar. Åtta av 10 barn hade en nedsatt funktion i hö hand. Spridningen av handfunktionsnivå var mellan 0 till 5 enligt House handfunktionsklassifikation vilket motsvarar en nivå mellan ”ingen viljemässig kontakt med föremål” till ”griper aktivt om föremål och håller med stabilt grepp”.

Fem av barnen blev randomiserade till grupp ett och fem till grupp två. Inga signifikanta skillnader mellan grupp 1 och grupp 2 förelåg vid baseline mätning 1 för tre av de fyra variablerna. Hos variabeln Tumb-in-palm förelåg en signifikant skillnad mellan grupperna vid baseline 1 ($p=0.033$) där gr 1 hade lägre värden. (Tabell 1). Det förelåg ingen carryovereffekt mellan mättillfälle 1 och 3 för någon av grupperna.

Samtliga barn hade injicerats med Btx- A i syfte att främja en eller flera funktioner som supination, handled och fingersträckning och/eller tumb-in-palm. Totalt hade 43 muskler injicerats. De tre vanligaste musklerna som injicerats under studieperioden var Pronator teres, Flexor carpi ulnaris och Adduktor pollicis (Tabell 2). Injektionerna i respektive muskel hade en förväntad effekt på specifik rörelse och funktion.

7.1 Effekter av den totala interventionsperioden om 9 mån.

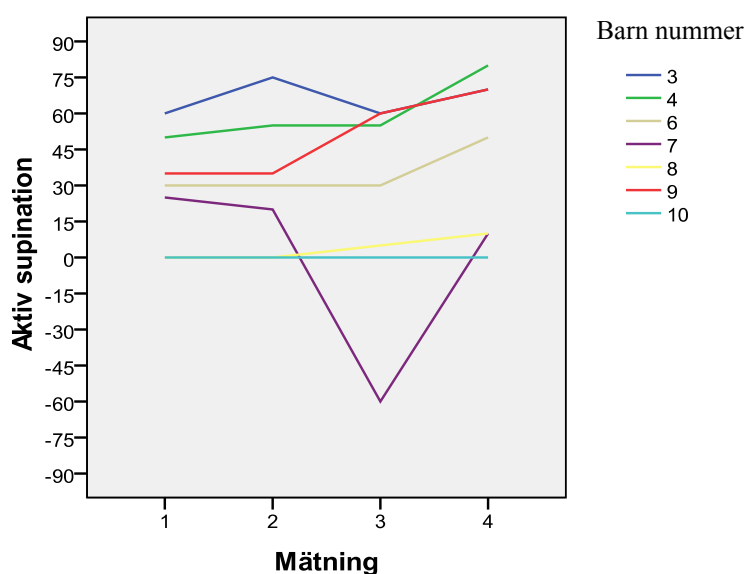
Den samlade effekten av Btx-A injektioner i kombination med terapeutiska interventioner i den totala studieperioden i hela gruppen oavsett gruppstillhörighet och regim har beräknas enligt Wilcoxon Signed Ranks Test för variablerna aktiv och passiv supination, handled och finger sträckning enligt Zancolli, Tumb-in-palm enligt House.

Varje mätvariabel har matchats mot injicerade muskler (tabell 2) som förväntas påverka effekten hos respektive funktion. Alla samlade värden från T1 till T4 togs med. Vidare beräknades signifikant skillnad dvs förändring/utveckling mellan T1 och T4.

Btx-A injektioner och terapeutiska interventioner visar sig främja rörlighet och funktioner hos barn med Cp. Hos två (Passiv supination, Tumb in palm) av fyra variabler kan signifikanta förbättringar från mättillfälle 1 till 4 påvisas hos barn med Cp.

Aktiv supination

Fem av sju barn förbättrades, Ett barn försämrades och ett barn visade oförändrade värden av aktiv supination från mättillfälle 1 till 4. Ingen signifikant skillnad mellan mättillfälle 1 och 4 kunde påvisas hos hela gruppen för den totala studieperioden ($p=0.115$) (Figur 3).

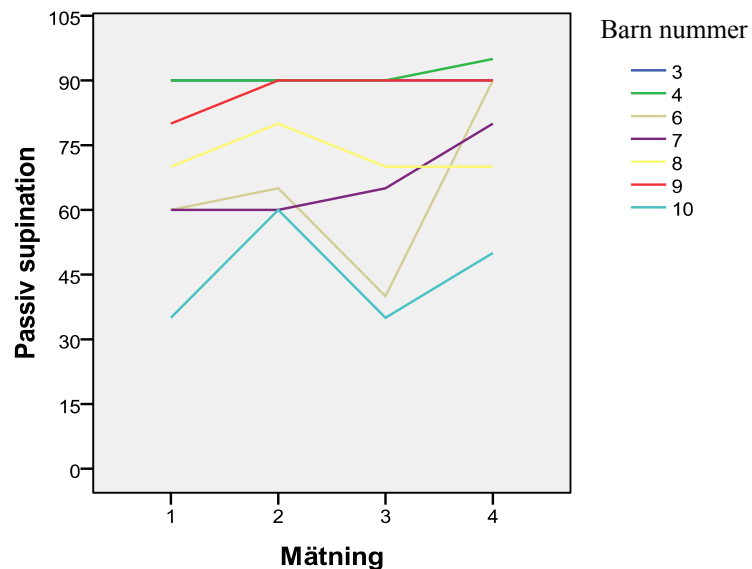


Observera att vissa värden löper parallellt med varandra vilket medför att varje barn som injicerats inte kan ses i figuren.

Figur 3. Aktiv supination anges i grader hos de sju barn som erhållit Btx-A behandling i pronerande muskler från mättillfälle 1 till 4. Resultat för hela behandlingsperioden om nio månader.

Passiv supination

Btx-A i kombination med terapeutiska interventioner främjar passiv supination hos barn med Cp. Fem av sju barn förbättrades under studieperioden, två barn visade oförändrade värden av passiv supination från mättillfälle 1 till 4. Signifikant förbättring av hela gruppen som erhållit Btx-A i muskler som förväntas påverka supinationen (PT och PQ) påvisades, $p=0,043$ (Figur 4)

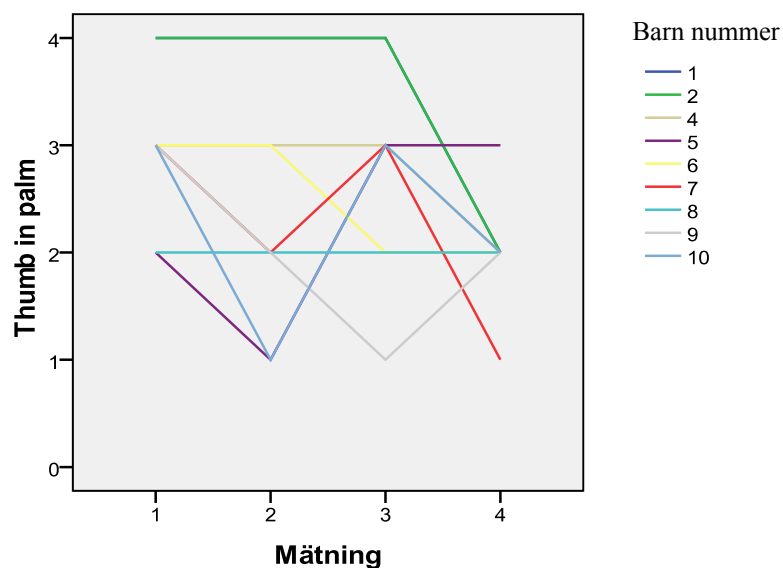


Observera att vissa värden löper parallellt med varandra vilket medför att varje barn som injicerats inte kan ses i figuren.

Figur 4. Passiv supination anges i grader hos de sju barn som erhållit Btx-A behandling i pronerande muskler från mättillfälle 1 till 4. Resultat för hela behandlingsperioden om nio månader.

Thumb in palm enligt House

Btx-A i kombination med terapeutiska interventioner främjar tumfunktion hos barn med Cp. Sju av nio barn förbättrades under den totala studieperioden. Ett barn försämrades och ett barn visade på oförändrade värden av tumfunktion från mättillfälle 1 till 4. Signifikanta förbättringar av hela gruppen som erhållit Btx-A i muskler som förväntas påverka tumfunktion (FPB; FPL, AP) påvisades mellan mättillfälle 1 och 4 ($p=0.030$) (Figur 5).

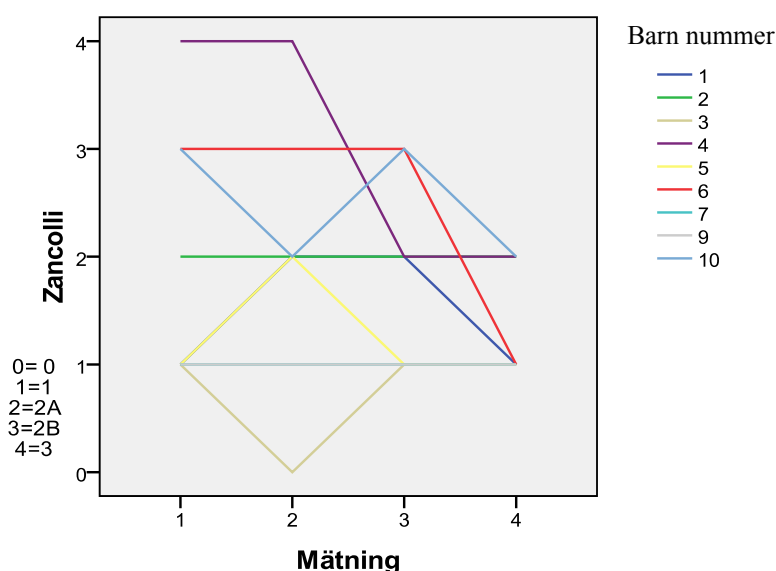


Observera att vissa värden löper parallellt med varandra vilket medför att varje barn som injicerats inte kan ses i figuren.

Figur 5. Thumb-in-palm anges som typ 0-4 hos de nio barn som erhållit Btx-A behandling i muskler som påverkar tumfunktion från mättillfälle 1 till 4. Resultat för hela behandlingsperioden om nio månader.

Handled och fingersträckning enligt Zancolli

Tre barn av nio förbättrades, inget barn försämrades och sex barn uppvisade ett oförändrat läge av handled och finger sträckning enligt Zancolli från mättillfälle 1 till 4. Ingen signifikant förbättring kunde påvisas mellan mättillfälle 1 och 4 hos hela gruppen som erhållit Btx-A injektioner i muskler som förväntas påverka handled och finger sträckning ($p=0,102$) (Figur 6).



Observera att vissa värden löper parallellt med varandra vilket medför att varje barn som injicerats inte kan ses i figuren.

Figur 6. Handled och fingersträckning anges som grupp 0-3 hos de nio barn som erhållit Btx-A behandling i muskler som påverkar handled och finger sträckning från mättillfälle 1 till 4. Resultat för hela behandlingsperioden om nio månader.

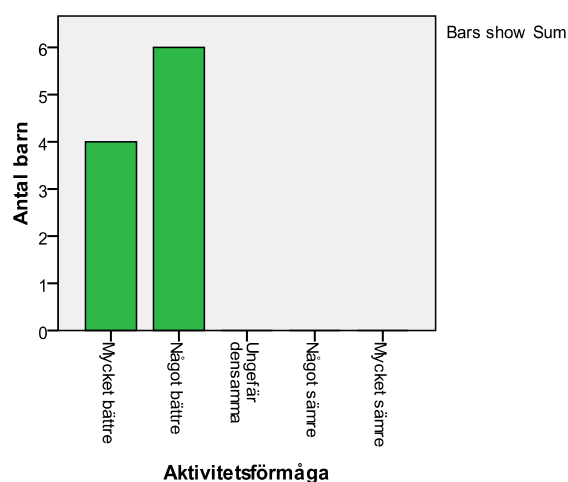
7.2 Föräldraenkät

Samtliga föräldrar till barn som deltog i studien svarade på enkät frågorna. Frekvensen av svaren redovisas i figur 7 a och b.

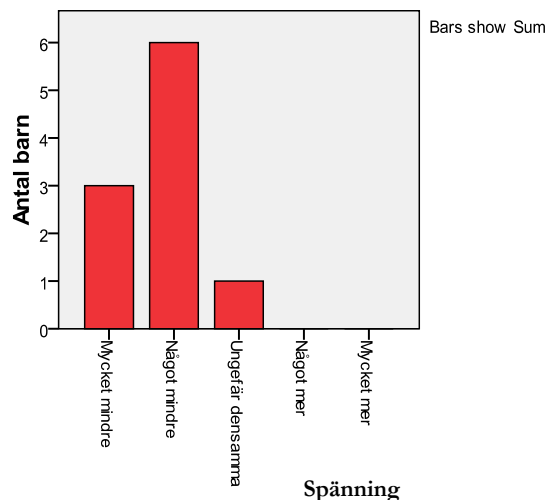
På frågan om aktivitetsförmåga upplevde fyra av föräldrarna att barnet blivit mycket aktivare och sex föräldrar upplevde att barnet blivit något aktivare. På frågan om muskelspänning upplevde tre av föräldrarna att deras barn blivit mycket mindre spänt, sex av föräldrarna upplevde barnet något mindre spänt och en förälder upplevde ingen skillnad mot före interventionsperioden. Ingen förälder upplevde att barnet blivit mer spänt eller mindre aktivt efter perioden med kombinerad Btx-A och terapeutiska interventioner. Föräldrars upplevelser av spänning i barnens armar och händer samt uppfattningar om barnens aktivitetsförmåga stödjer resultaten om främjande av rörlighet och funktioner i övre extremiteter hos barn med CP vid Btx-A injektioner i kombination med terapeutiska interventioner.

Föräldrars uppfattning och upplevelse om:

A) aktivitetsförmåga



B) spänning



Figur 7. Föräldrars uppfattning om barnets aktivitetsförmåga och upplevelse av spänning. Resultat av den totala studieperioden om 9 mån.

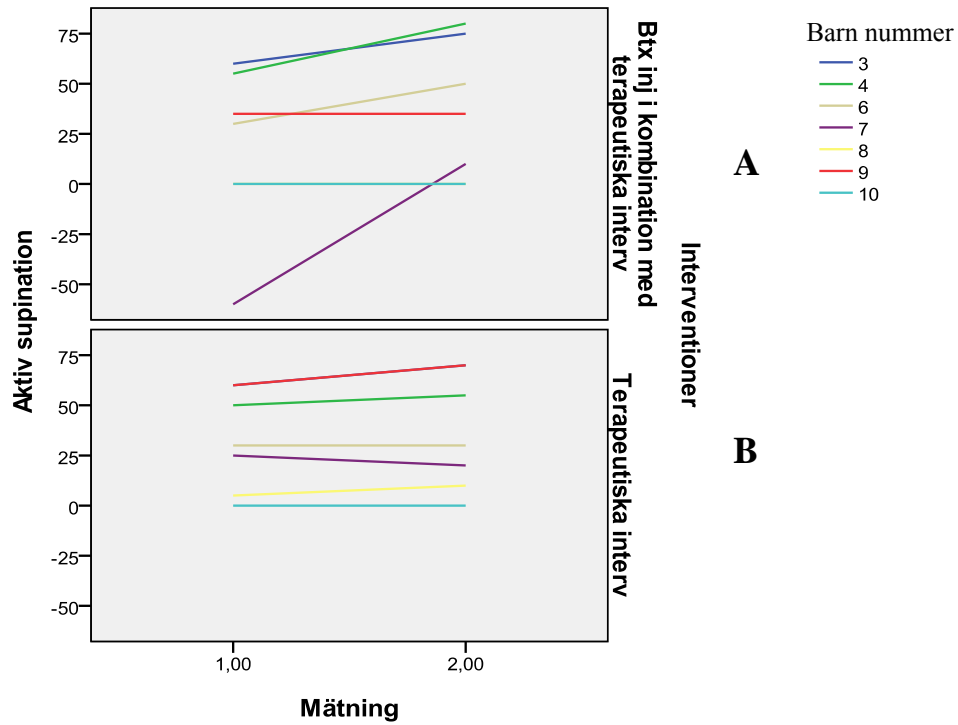
7.3 Effekter av regim A respektive B.

Den samlade effekten av Btx-A i kombination med Terapeutiska Interventioner i hela gruppen oavsett studieperiod liksom den samlade effekten ev enbart terapeutiska interventioner beräknas enligt Wilcoxon Signed Ranks Test för variablerna aktiv och passiv supination, handled och finger sträckning enligt Zancolli, Tumb in palm enligt House. I gruppen som erhåller Btx-A i kombination med terapeutiska interventioner matchas varje variabel mot injicerade muskler som förväntas påverka förändringen/utvecklingen hos variabeln.

Hos 2 av 4 variabler påvisades signifikanta skillnader mellan interventionerna A och B vid mätning före och efter respektive interventionsperiod. Intervention A visade på större effekter under interventionsperioden än intervention B hos variablerna passiv supination och tumb in palm.

Aktiv supination

Median värde hos variabeln Aktiv supination förändrades från före 30 grader till 35 grader efter intervention A (Btx-A i kombination med TI) vilket betyder att ingen signifikant förändring kan påvisas, $p=0.068$. Enligt intervention B (TI allena) var Medianen före 30 och 30 efter intervention som därmed inte visade på signifikant förändring. Ingen signifikant skillnad föreligger mellan intervention A och B vid aktiv supination ($p= 0.206$) (Figur 8).



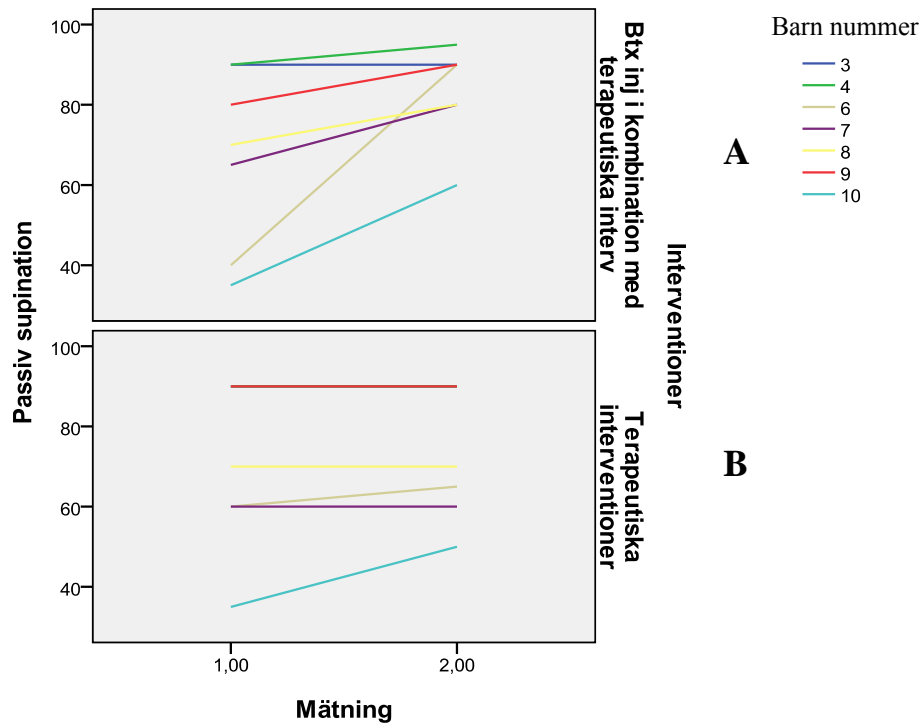
Observera att vissa värden löper parallellt med varandra vilket medför att varje barn som injicerats inte kan ses i figuren.

Fig 8. Aktiv supination. Resultat för respektive behandlingsregim, A respektive B.

Passiv supination

Hos variabeln passiv supination var medianvärdet vid intervention A före 70 och efter intervention 90 grader. Medianvärdena visar på signifikanta förändringar under interventionsperioden $p=0.027$. Enligt intervention B var medianen före 70 och efter 70 grader. Ingen signifikant förändring kunde påvisas.

Signifikant skillnad föreligger mellan intervention A och B med fördel för A som kombinerat Btx-A injektioner med Terapeutiska Interventioner ($p= 0.026$) (Figur 9).

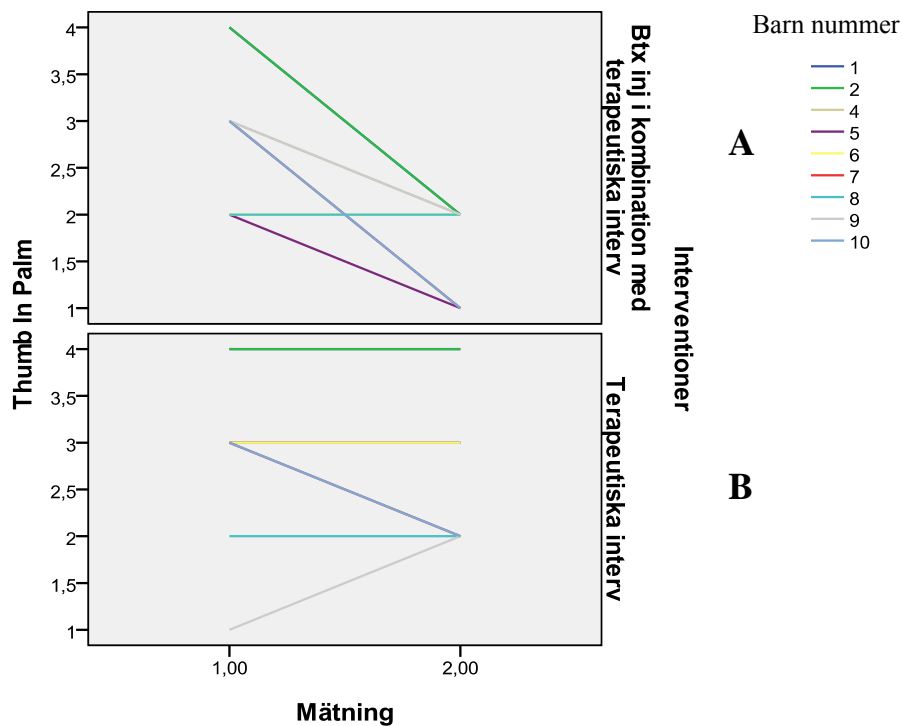


Observera att vissa värden löper parallellt med varandra vilket medför att varje barn som injicerats inte kan ses i figuren.

Figur 9. Passiv supination. Resultat för respektive behandlingsperiod, A respektive B.

Tumb in palm enligt House

Vid TIP förändrades median värdena från före intervention två till efter intervention två dvs barnen förbättrades från tre till två på TIP skalan enligt House vid intervention A, $p=0.015$. Vid intervention B var medianvärdet före liksom efter intervention 3. Ingen signifikant förbättring kunde påvisas. Signifikant skillnad föreligger mellan grupperna med fördel för intervention A vid Tumb in palm ($p= 0.015$) (Figur 10)

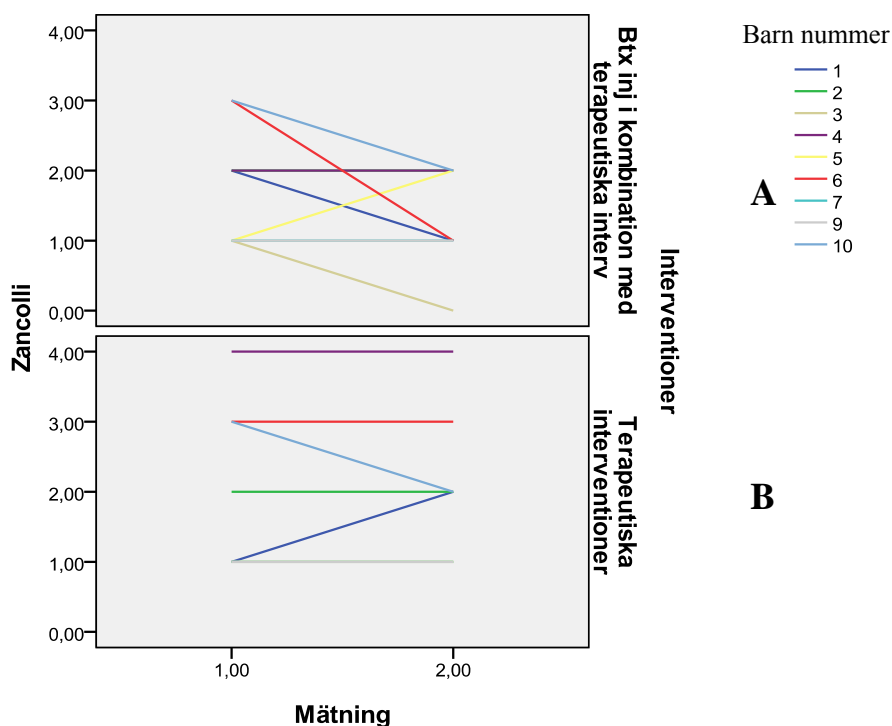


Observera att vissa värden löper parallellt med varandra vilket medför att varje barn som injicerats inte kan ses i figuren.

Figur 10. Tumb in palm enligt House. Resultat för respektive behandlingsperiod, A respektive B.

Handled och finger sträckning enligt Zancolli

Variabeln Zancolli före intervention A visades ett medianvärde på 2 och efter intervention ett medianvärde på 1 vilket betyder att barnen kan sträcka fingrar och handled bättre efter interventionsperioden. Ingen signifikant förändring kan dock påvisas. Handled och fingersträckning enligt B, medianvärde före intervention 1 och efter intervention 2. Ingen signifikant förändring förelåg. Ingen signifikant skillnad mellan interventionerna föreligger mellan A och B vid handled och fingersträckning enligt Zancolli ($p= 0.194$) (Figur 11).



Observera att vissa värden löper parallellt med varandra vilket medför att varje barn som injicerats inte kan ses i figuren.

Figur 11. Handled och finger sträckning enligt Zancolli. Resultat för respektive behandlingsperiod, A respektive B.

7.4 Interventionsordningens betydelse för effekter.

Hos variabeln aktiv supination var interventionsordningen av stor betydelse. Barn som randomiserats till grupp 2 dvs de barn som följde interventionsordning B+A uppvisade signifikanta förbättringar av sin aktiva förmåga att supinera underarmen efter studieperiod 2, $p=0.028$. I studieperiod 1 förelåg ingen skillnad av effekt mellan grupperna. Inget signifikant samband påträffades hos de övriga 3 variablerna men median värden visar på större förändring i grupp 2 dvs de barn som introducerade 9 mån perioden med intervention B och avslutade med Btx-A och TI enligt intervention A (Tabell 3).

Tabell 3. Förändring för respektive mätvariabel relaterat till interventionsordning.

Mätvariabel	Gr 1 Interventionsordning A+B (n=5))	Gr 2 Interventionsordning B+A (n=5)	Gr 1 förändring Median	Gr2 förändring Median	p=
Aktiv supination	4	3	0 °	25 °	0.028
Passiv supination	4	3	10°	15 °	0.476
Tumb in palm	4	5	-1 skalsteg	-2 skalsteg	0.432
Zancolli	4	5	-0.5 skalsteg	-0 skalsteg	0.696

7.5 Samband mellan förändring och demografiska faktorer.

House handfunktions klassifikation

Ingen av variablerna passiv, aktiv supination, tumb in palm eller handled och finger sträckning enligt Zancolli uppvisade några signifikanta samband mellan förändring (varken i negativ eller positiv riktning) och handfunktionsnivå. Detta betyder att svårighetsgraden av handfunktionen så som den klassificeras hos House inte påverkar förändringen. Möjligen kan handfunktionsnivån tendera att påverka förbättringen av den aktiva supinationen $\rho = 0.415$ där barn med bättre handfunktion förbättrade sin aktiva supination mest.

Ålder

Tre av de fyra variablerna passiv, aktiv supination, tumb in palm och handled/ finger sträckning enligt Zancolli uppvisade inte några signifikanta samband mellan förändring (varken i negativ eller positiv riktning) och ålder. Hos variabeln aktiv supination kunde signifikanta samband påvisas $r = 0.748$, vilket betyder att de äldre barnen förbättrades mer än de yngre under perioden med Btx-A i kombination med terapeutiska interventioner.

7.6 Powerberäkningar för parametrarna aktiv och passiv supination

Powerberäkningarna har genomförts på resultat av jämförelser mellan effekter för regim A och B (Figur 8 och 9). För detta ska data på intervallskalenivå användas, alltså har aktiv och passiv supination använts. Utifrån klinisk erfarenhet har vi gjort ett antagande att barn som injicerats med Btx-A i muskler som förväntas påverka supinations förmågan behöver uppnå 20 graders förändring vid parade mätningar i supination jämfört med barn som inte injicerats med Btx-A, för att förändringen säkert ska överstiga mätfelet.

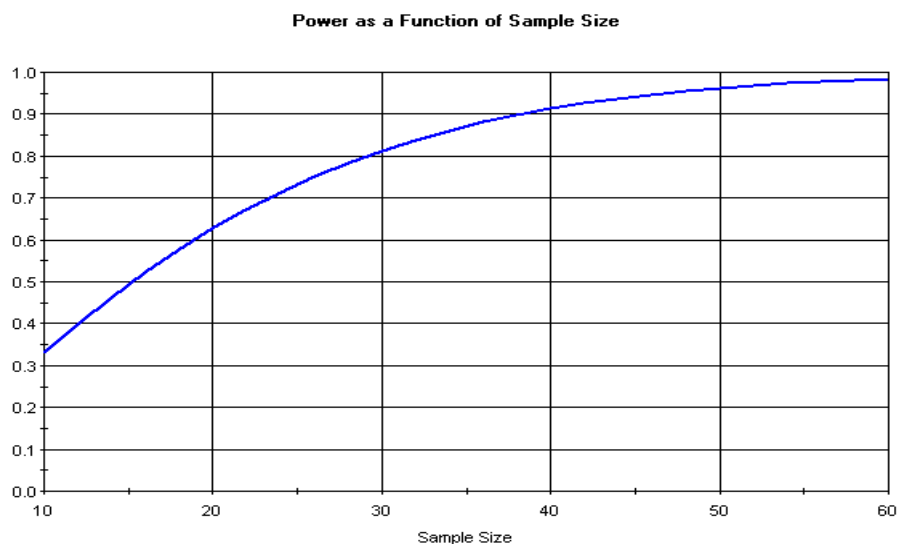
Aktiv supination

Skillnad mellan Btx-A i kombination med TI och TI allena hos variabeln aktiv supination oavsett studiegrupp eller studieperiod.

Med 29 par av barn skulle studien besitta en power på 79.9 % vilket säkrar upp läget för att visa på statistiskt signifikanta resultat(skillnader mellan regimerna) i de beräkningar som genomförts i denna studie.

Tabell 4. Power beräkningar av aktiv supination

Name	Mean	vs	SD	N Cases	CI Level	Lower	Upper	Tails	Alpha	Power
	10,0	0,0	37,2	110	,950	3,00	17,00	2	,050	,799
	20,0	0,0	37,2	29	,950	6,03	33,97	2	,050	,799



Figur 14. Undersökningsgruppens storlek i förhållande till statistisk styrka vid aktiv supination.

Passiv supination

Skillnad mellan Btx-A i kombination med Terapeutiska Interventioner och Terapeutiska Interventioner allena hos variabeln passiv supination oavsett studiegrupp eller studieperiod.

Med sex par av barn skulle studien besitta en power på 85,3 % vilket säkrar upp läget för att visa på statistiskt signifikanta resultat(skillnader mellan regimerna) i de beräkningar som genomförts i denna studie.

Tabell 5. Powerberäkningar av passiv supination

Name	Mean	vs	SD	N Cases	CI Level	Lower	Upper	Tails	Alpha	Power
	20,0	0,00	12,9	6	,950	7,33	32,67	2	,050	,853
	10,0	0,00	12,9	16	,950	3,26	16,74	2	,050	,823

8. Diskussion

8.1 Resultat diskussion

Btx-A i kombination med TI har påvisat positiva effekter för barn med CP. Resultaten bör dock tolkas med försiktighet då detta är en pilot studie med liten mängd barn som deltar. Det har också visat sig vara svårt att visa på signifikanta resultat hos ca hälften av variablerna trots att tendenserna i graferna tyder på positiva resultat. Ett enda barn har haft mätvärden som vid beräkningar påverkat hela gruppen och gett icke signifikanta resultat trots att övriga individer visar på signifikanta värden. Detta åskådliggör hur viktigt det är att samla in tillräckligt med material vid genomförande av studier. Det har av dessa skäl varit viktigt att redovisa figurer som åskådliggör och välkomnar granskning av värden på individnivå.

Resultaten stödjer tidigare forskning om Btx-A effekter i kombination med TI hos två (Passiv supination och Tumb in palm) av fyra variabler. Tendenser på individnivå i fig 2 -5 visar också på en positiv trend vid Btx-A i kombination med terapeutiska interventioner över den totala studieperioden. Kombinationen är även mer framgångsrik än Terapeutiska Interventioner allena. Föräldrar till barn med CP stödjer genomgående i enkät svaren positiva effekter genom sina upplevelser och uppfattningar av Btx-A i kombination med Terapeutiska Interventioner. Positiva känslor av metoden kan utgöra bias och påverkat motivationen till att medverka, pusha barnen och genomföra de Terapeutiska Interventionerna efter Btx-A injektionerna. Även tidigare studier stödjer föräldrars positiva inställning till Btx-A men man framhåller även vikten av de Terapeutiska Interventionerna i sammanhanget där föräldrar även önskade mer av såväl träning som uppföljning av interventionerna (12).

Hos variabeln aktiv supination var interventionsordningen av stor betydelse. Barn som randomiserats till grupp 2 dvs de barn som följde interventionsordning B+A (först ”bara” intervention och sedan Btx-A i komb med TI) uppvisade signifikanta förbättringar av sin aktiva förmåga att supinera underarmen efter studieperiod 2, $p=0.028$. Ett barn försämrades under wash out perioden och förbättrades därefter under studieperiod 2 väldigt mycket. Dock aldrig så mycket som tillbaka till utgångsläget. Det enskilda barnet påverkar signifikanta resultatvärden inom såväl fråga 1 (Effekter av den totala studieperioden om 9 mån) som fråga 3 (Interventionsordningens betydelse för effekter), fig 3. Anledningen till dessa värden får lämnas för spekulation. I studieperiod 1 förelåg ingen skillnad av effekt mellan grupperna. Turordningen har även viss betydelse hos de 3 variablerna som inte visade på signifikanta samband mellan interventionseffekt och turordning i studieperioden eftersom median värden visar på större förändring i grupp 2 dvs de barn som introducerade 9 mån perioden med regim B och avslutade med Btx-A och terapeutiska Interventioner enligt regim A, tabell 3. Vinsten av att barnet inleder med en period av enbart TI kan innehålla ett pedagogiskt värde eftersom barnet då får möjlighet att träna på att genomföra de planerade terapeutiska insatserna som i period 2 synkroniseras med Btx-A injektionerna. Studier av motorisk inlärning hävdar att träning och upprepning av specifika funktioner enligt Specificerings principen utvecklar och stimulerar färdigheter som på sikt automatiseras(29). Terapeuter behöver planera för interventioner på ett nytt sätt i framtiden över en längre tids period och mer specifikt för varje enskilt barn.

Faktorer som handfunktionsnivå enligt House klassifikation och ålder i förhållande till effekter av Btx-A i kombination med TI har tidigare diskuterats. Några författare framhåller att graden nedsatt handfunktions nivå för barn med CP inte har samband med ålder, dvs ett

barn med låg handfunktionsnivå kan vara äldre än ett barn med hög handfunktionsnivå.(5). Några andra författare menar att det är de mindre barnen som drar störst nytta av interventionerna (12). Den här studien visar inte på samband mellan handfunktionsnivå och effekter av Btx-A i kombination med Terapeutiska Interventioner hos någon variabel vilket kan bero på att Handfunktions klassifikation enligt House inte är ett tillräckligt känsligt utvärderingsinstrument eftersom det endast har visat sig kunna särskilja fyra nivåer trots att klassifikationen innehåller nio nivåer (22), bil 1. Tendenser tyder dock på att barn med högre House nivå/bättre funktion förbättrar sin aktiva supination mer än de sämre barnen $Rho=0.415$. Hos variabeln aktiv supination kunde signifikanta samband påvisas mellan ålder och effekter av Btx-A i kombination med Terapeutiska Interventioner $r=0.748$ dvs starkt samband. Det är alltså de äldre barnen som har bäst effekt.

Studier med fler barn inkluderade efterfrågas för att erhålla resultat med power. Önskvärt skulle vara att använda det nationella kvalitetsregistret för att möjliggöra vidare studier på patientgruppen.

Vi känner idag till en hel del om Btx-A, verknings effekter och strategier för injektionsbehandling. Vi vet mindre om vilka Terapeutiska Interventioner som har bäst effekt i samband med Btx-A. I de nationella riktlinjerna för Btx-A finns rekommendationer om utvärderingsinstrument och olika former av interventioner. Flertalet av de rekommenderade utvärderingsinstrumenten och de Terapeutiska Interventionerna saknar evidens. För att nå konsensus för dessa rekommendationer behöver interventionerna beskrivas, mätas och utvärderas närmare på funktionsnivå och matchas mot muskler som injiceras för att främja specifika funktioner.

Rörelse träning, rörelse kvalitet, passiv töjning, styrketräning, specifika aktiviteter liksom variabler som hur ofta? (frekvens), hur länge? (duration), hur intensivt? (intensitet) kan vara av vikt att utvärdera specifikt för barn med CP och funktionsnedsättningar i övre extremiteter.

8.2 Metod diskussion

Kvantitativ metod med Crossover design har varit en fördelaktig och framgångsrik metod för studier av barn med CP eftersom många författare till studier som tidigare publicerats har beskrivit svårigheter att samla in tillräckligt med barn för att resultaten ska generera signifikanta trovärdiga resultat (12). Eftersom patient gruppen i Sörmland är relativt liten (78 barn 2009) och därmed begränsat urvalet har det även i vår verksamhet varit en utmaning att samla så stor grupp som var önskvärt såväl i studiesyfte som för att samordna gemensamma interventionsregimer inom de olika enheterna i länet. Barnen har genom valet av design fungerat som sin egen kontroll vilket betyder att samma barn utvärderats vid såväl intervention A (Btx-A i kombination med Terapeutiska Interventioner) som B (Terapeutiska Interventioner) (42). På så vis har vi lyckats ”fördubbla” antalet deltagande barn i studien.

Wash out perioden som del av designen har fyllt en positiv funktion, dels har vi minskat risken för carry-over effekt mellan studieperioderna och dels har vi varit noga med att låta barnet återgå till sin vardag mellan perioderna för att inte bli interventionströtta. Crossover designen med en wash out period passade väl in i det kliniska rehabiliteringsarbetet eftersom barnen ofta erbjuds interventioner i intensivare perioder och däremellan har en lite lugnare vardag med träningen implementerad i vardagsaktiviteter. I en tidigare studie angav föräldrar till barn med CP att det idealiska träningsintervallet var 3 månaders perioder vilket betyder att barnet återgår efter en intensivare träningsperiod till sin vardagsträning under 3 mån (13).

Utvärderingsinstrument som använts i studien har brister och saknar utvärderingar om reliabilitet och validitet. Inga likvärdiga alternativ finns att tillgå. Vidare utvärdering och utvecklade av instrument som mäter och klassificerar funktion skulle säkra upp vidare studier och dess tillförlitlighet (34,35,36). Samtliga instrument med undantag för plurimetern ger mätresultat på ordinaldatanivå varför statistiska beräkningar bara är möjliga genom ickeparametriska metoder.

Terapeuter som genomfört mätningarna har varierande grad av erfarenhet. Samtliga har genom CPUP nationella uppföljningsprogram tillägnat sig kunskaper om hur mätningar av de aktuella variablerna ska utföras men olika säkerhet hos terapeuterna förekommer. Styrkor och svagheter i mätningarna är att det inte som regel är samma terapeut som genomfört mätningar före/efter hos samma barn. Tanken från start var att mätningarna på så vis blev blindade men faktorer som att barnet känner vissa terapeuter och andra inte kan trots detta påverkat resultatet.

Genom att vi för varje mätvariabel enbart tagit med de barn som injicerats i den specifika muskel som förväntades främja rörelse eller funktion i just den variabeln har antalet barn i varje grupp blivit än mindre. Varje variabel som utvärderats bygger på specifika rörelsefunktioner som i sin tur förutsätter specifika muskler som kan arbeta balanserat vid rörelseutförandet. För att främja specifik funktion har muskler som t.ex AP, FPB och FPL injicerats för att påverka Tumb in palm. Flertalet tidigare studier saknar denna koppling trots att detta torde vara en förutsättning för att utvärdera effekter av Btx-A injektioner.

Interventionerna i kombination har i olika studier utvärderats inom flertalet variabler på såväl kroppsfunktions nivå som på aktivitet och delaktighetsnivå (8, 9). Flera artiklar utvärderar effekter av Btx-A injektioner med utvärderingsinstrument på aktivitetsnivå som inte reflekterar förbättringar av specifika rörelser eller funktioner i arm och hand utan mer beskriver och värderar hur pass väl barnet förbättrar aktivitetsutförandet (12). ICF komponenter och domäner som t.ex funktion och aktivitet gränsar med närhet till varandra varför det ibland kan vara svårt att särskilja det specifika som avses att utvärderas (16, 44). Det råder idag inget linjärt samband mellan funktion och aktivitet varför direkt överföring av effekter generellt inte är realistiskt (14). För att utvärdera funktioner behöver utvärderingsinstrument som mäter just funktion användas (Grippit, goniometer etc). I nästa steg skulle ett övervägande om att observera och analysera rörelsen i en funktionell aktivitet (gripa/släppa, hålla, stabilisera) i test som mäter mer funktionella egenskaper t.ex AHA vara av värde. (43, 44). Fler studier behöver i framtiden vara mer specifika och beskriva vilka funktioner Btx-A injektionerna förväntas främja.

Genom att fråga föräldrar till barnen som deltog i studien om deras uppfattningar och upplevelser av Btx-A i kombination med TI erhöles även en mer subjektiv aspekt av mätvärdena. Föräldrarna ombads att svara på frågorna i enkäten enbart efter regim A. För att jämföra regimerna hade det varit till fördel i studien om föräldrarna även tillfrågats om uppfattningar/upplevelser efter regim B. Metoden för denna nyansering kunde varit mer planerad och i efterhand hade Mixed method varit ett alternativ för att ge studien fler dimensioner som beskriver helheten i fenomenet. Metoden kan vara användbar vid fortsatt forskning inom området (45).

Konklusion

Btx-A i kombination med TI är en strategi att föredra framför TI allena för att främja rörelser och funktion. Föräldrar till barn med spastisk Cp har positiva erfarenheter av Btx-A i kombination med TI. Interventionsordningen kan för vissa variabler spela roll. Barnens nivå av handfunktion tycks spela en mindre roll för interventionseffekter medans ålder kan påverka inom enstaka variabler. Verksamheter behöver prioritera tid för planering och genomförande av terapeutiska interventioner efter Btx-A injektioner hos barn med CP. Rekommendationer som bygger på evidens om vad barnet ska träna, vilka ortoser som ska utformas, hur ofta, hur länge och hur intensivt behöver klargöras för att barnen ska erhålla likvärdig behandling oavsett vart man bor i länet/landet.

Vidare forskning med en större population liksom utvärdering av terapeutiska interventioner är av största betydelse för att nå konsensus vad gäller effekter av Btx-A i kombination med TI.

10. Referenser

1. <http://www.landstingetsörmland.se>. Protokoll; Budget och verksamhetsplan. 2011. Diarienummer HH-HOH10- 0133.
2. Barlaan LM, Raymond L R, Dressler D. Effectiveness of botulinum toxin A for upper and lower limb spasticity in children with cerebral palsy: a summary of evidence. *J Neural Transm.* 2009;116:319-331
3. Andersson S, Arner M, Hägglund G, Larnert G, Lauge-Pedersen H, Nordmark E et al. Uppföljningsprogram för cerebral pares. Årsrapport. 2010.
4. Patel DR. Therapeutic Interventions in Cerebral Palsy. *Indian Journal of pediatrics,* 2005;11:979-982.
5. Arner M, Eliasson A-C, Niklasson S, Sommerstein K, Hägglund G. Hand function in Cerebral palsy. Report of 367 children in a population-based longitudinal health care program. *Journ of handsurg,* 2008; 33A:1337-1347.
6. Tedroff K, Wide K. Regionalt vårdprogram, cerebral pares hos barn och ungdom. Medicinskt kunskapscentrum , Stockholms läns landsting, ISBN: 91-85211-71-0. RV 2010:01.
7. Auuti-Rämö I, Larssen A, Peltonen J, Taimo A, von Wendt L. Botulinumtoxin injection as an adjunct when planning hand surgery in children with Hemiplegia. *Neuropediatrics.* 2000; 31:4-8.
8. Hoare BJ, Wallen MA, Imms C, Villanueva E, Rawicki HB, Carey L. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy. The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library. 2010; Issue 1.
9. Fehlings D, Novak I, Berweck S, Hoare B, Stott S and Russo RN. Botulinum toxin assessment, intervention and follow-up for paediatric upper limb hypertonicity: international consensus statement. *Europ Journ of Neurol.* 2010;17 (2):38-56.
10. Wasiak J, Hoare B, Wallen M. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy. The cochrane Library. 2007; Issue 1.
11. Speth L, Leffers P, Janssen-Potten, Vles J. Botulinum toxin A and upper limb functional skills in hemiparetic cerebral palsy: a randomized trial in children receiving intensive therapy. *Developm Med & child Neuro.* 2005;47:468-473.
12. Reeuwijk A, Em van Schie, G Becher J. Effects of botulinum toxin type A on upper limb function in children with cerebral palsy: a systematic review. *Clin Rehab.* 2006;20: 375-387.

13. Föräldrars uppfattning om behandling av barn och ungdomar med botulinum toxin A. *Nordisk fysioterapi* 2004;8:56- 62.
14. Eliasson AC. Improving the Use of Hands in Daily Activities: Aspects of the treatment of children with Cerebral palsy. *Physical & Occupational therapy in pediatrics*.2005;25(3):37-60.
15. International Classification of Functioning, Disability and Health - Children and Youth Version. ICF-CY. World Health Organization(WHO, WHO Press, 1211 Geneva 27, Switzerland). 2007.
16. Socialstyrelsen. Internationell klassifikation av funktionstillstånd, funktionshinder och hälsa. Barn och ungdomsversion. ISBN: 798-91-86585-16-7. 2010-4-26.
17. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47:571-576.
18. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007, Feb;49(109):8-14.
19. Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B, Beckung E, Arner M, Öhrvall AM, Rosenbaum P. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol*; 2006; 48 (7):549–54.
20. Himmelmann K, Beckung E, Hagberg G, Uvebrant P. Gross and fine motor function and accompanying impairments in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48: 417-423.
21. Öhrvall AM, Eliasson AC, Löving K, Ödman P, Krumlinde-Sundholm L. Self care and mobility skills in children with cerebral palsy, related to their manual ability and gross motor function classifications. *Develop med & child neurology*. 2010;52:1048-1055.
22. Budja och Markovska, Handfunktionsklassifikation enligt House – en prövning av interbedömarreliabilitet och innehållsvaliditet. Kandidatuppsats Arbetsterapeututbildningen Lund. 2005.
23. Olney S, Wright M. Cerebral palsy. In: Campbell S, ed. *Physical therapy for children*. Philadelphia; WP Saunders. 2000.
24. Arner M, Himmelmann K, Pontén E, Stankovic N, Hansson T, Dahlin L-B. Behandlingsriktlinjer nu första steget mot nationell samordning. *Läkartidningen*. 2008;43:3009-3013.
25. Wall SA, Chait LA, Temlett JA, Perkins B, Hillen G, Becker P. Botulinum A chemodenervation: a new modality in Cerebral palsied hands. *Br J Plastic Surg*. 1993; 46:703-706.

26. Lowe K, Novak I, Cusick A. Repeat injection of botulinum toxin A is safe and effective for upper limb movement and function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:823-829.
27. Wiart L; Darrach J; Kembhavi G. Stretching with children with cerebral palsy: What do we know and where are we going? *Pediatric physical therapy.* 2008;6:
28. Hallen J, Ronglan LT. *Träningslära för idrottarna.* SISU idrotts böcker. Livonia print Lettland, 2011. 1 upplagan. Kapitel 1.
29. Beckung E, Brogren E, Rösblad B. *Sjukgymnastik för barn och ungdom: Teori och tillämpning.* Lund: Studentlitteratur; 2002.
30. Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, Carr L, Desloovere K, Valayer EC et al. European consensus table 2006 on botulinumtoxin for children with cerebral palsy. *J Ped Neurol.* 2006;10(5- 6):215-225.
31. Walter SD. Crossover trials with a cumulative response. *J Biopharm stat.* 1997;7:649-666.
32. Zancolli, E.A & Zancolli, E.R Surgical management of the hemiplegic spastic hand in cerebralpalsy, *Surg Clin North Am.* 1981;61:395-406.
33. House J H, et al. A dynamic approach to the Thumb-in-Palm Deformity in Cerebral Palsy. *The journal of Bone and Joint Surgery.* 1981; febr:63-A;2:216-225.
34. American Society of Hand Therapists. *Clinical Assessment Recommendations.* 2 ed. Chicago: The American Society of Hand Therapists: 1992.
35. Johnson LM, Randall MJ, Reddihough DS, Oke LE, Byrt TA, Bach TM. Development of a clinical assessment of quality of movement for unilateral upper-limb function. *Dev Med Child Neurol.* 1994;36:965-973.
36. Green S, Buchbinder R, Forbes A, Bellamy N. A standardized protocol for measurement of range of movement of the shoulder using the Plurimeter-V inclinometer and assessment of its intrarater and interrater reliability. *Arthritis Care Res.* 1998;11:43-52.
37. E Borg, J Westerlund. *Statistik för beteendevetare.* Liber AB; 2006.
38. G Eljertsson. *Grundläggande statistik.* Studentlitteratur. 2 uppl. 1992.
39. Norusis MJ. *SPSS 12.0 Guide to Data Alalysis.* Upper Saddle River, New Jersey; 2004.
40. Siegel S, Castellan N.J. *Nonparametric statistics for the behavioral sciences.* Second ed.1988.
41. Salkind NJ. *Statistics for people who think they hate statistics.* Sage publications. 2004.

42. Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman& Hall.1991.
43. Krumlinde-Sundholm L, Holmefur M, Kottorp A, Eliasson AC. The Assisting Hand Assessment: current evidence of validity, reliability, and responsiveness to change. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:259-264.
44. Olesch CA, Greaves S, Imms C, Reid SM, Graham K. Repeat botulinum toxin-A injections in the upper limb of children with hemiplegia: a randomized controlled trial. *Dev Med & Child Neurol.* 2009;1-10.
45. Creswell JW. Designing and conducting mixed methods research. Thousand Oaks. SAGE publications. 2007.

Bilaga 1.

MACS Klassifikation

MACS nivå	Beskrivning av barnets förmåga att hantera föremål i vardagen.
I	Hanterar föremål lätt och med gott resultat.
II	Hanterar de flesta föremål men med något begränsad kvalitet och/eller snabbhet.
III	Hanterar föremål med svårighet och behöver hjälp att förbereda och/eller anpassa aktiviteter.
IV	Hanterar ett begränsat urval av lätthanterliga föremål i anpassade situationer.
V	Hanterar inte föremål och har kraftigt begränsad förmåga att utföra även enkla handlingar.

Handfunktions klassifikation enligt House

Beskrivning av handfunktionen	Funktionsklass enl House	Beskrivning
Använder inte handen/armen	0	Ingen viljemässig kontakt med föremål.
Passiv hand/hjälphand	1	Använder handen/armen utan grepp , t ex för att stabilisera, trycka på eller knuffa föremål.
	2	Håller föremål som placerats i handen med instabilt grepp.
Aktiv hand/hjälphand	3	Håller föremål som placerats i handen (se ovan) och håller med stabilt grepp.
	4	Griper aktivt om föremål och håller med instabilt grepp.
	5	Griper aktivt om föremål och håller med stabilt grepp.
Manipulerande hand	6	Använder handen med bra grepp med något tvksam precision och viss fumlighet .
	7	Ingen begränsning.
	8	

Bilaga 2.

Patientinformation

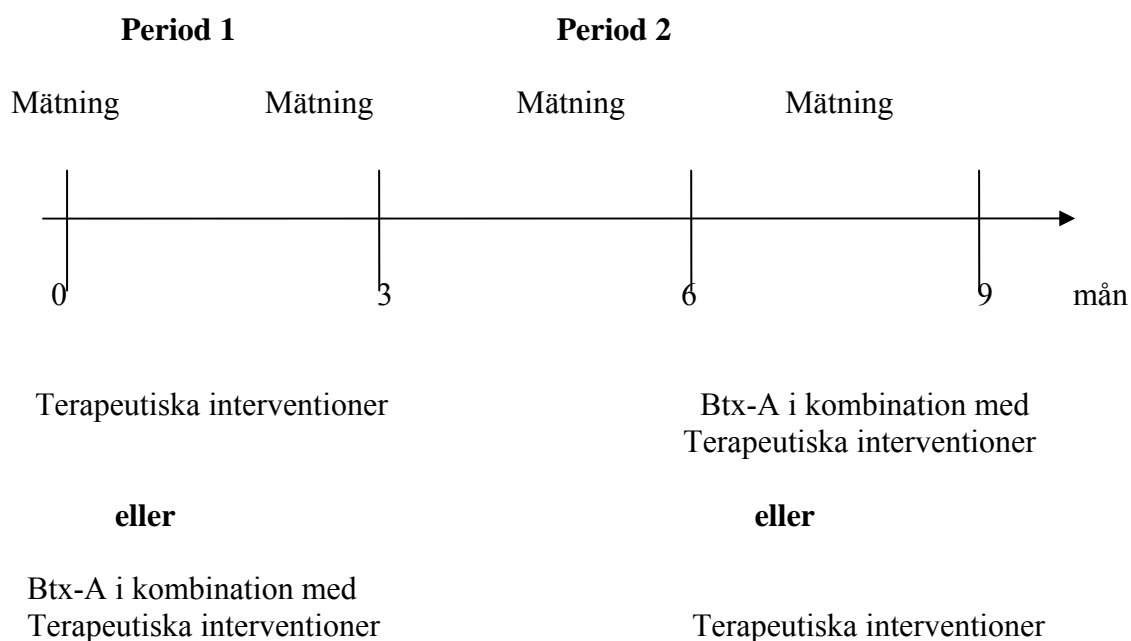
Sörmland 2008-01-15

Bästa patient och vårdnadshavare!

Ni tillfrågas härmed om deltagande i en forskningsstudie. Studien vänder sig till barn vid Habiliteringen i Sörmland med CP eller CP-liknande symtom och som efter läkarbedömning är aktuella för Botoxbehandling av spastiska muskler i övre extremiteten.

Tidigare studier har visat att Botoxinjektioner ger positiva resultat på passiv rörlighet, handfunktion och ADL-förmåga. Mycket liten kunskap finns däremot om hur Botox påverkar barnets aktiva rörlighet i handen och funktion. Det är oklart om Btx-A i kombination med träning ger bättre rörlighet och funktion än enbart träning. Syftet med studien är att mäta behandlingseffekter av Btx-A injektioner i kombination med träning och ortosbehandling.

Deltagandet i studien innebär att barnet deltar i två behandlingsperioder om tre månader vardera, med en mellanliggande viloperiod om tre månader. Hela deltagandet sträcker sig således över nio månader. Under varje behandlingsperiod kommer barnet att delta i intensiva insatser under en vecka på Näckrosen (BUH, länsteamet) och därefter 1 gång/vecka på barnhabiliteringen i sitt hemdistrikt under 5 veckor. För varje barn kommer en behandlingsperiod att också inledas med Btx-A injektioner på Uppsala akademiska sjukhus. Slumpmässigt kommer Botoxinjektioner att ges antingen under period 1 eller under period 2.



Under hela nio-månadersperioden kommer barnet att träffa en handkirurg vid två tillfällen.

Botox-injektioner kommer att ges vid ett tillfälle under hela 9-månadersperioden av handkirurg. Injiceringen sker i narkos för att öka precisionen vid injiceringstillfället och för att barnet inte ska uppleva obehag eller smärta vid injiceringen. Narkos är alltid förknippat med viss risk och skiljer sig i detta sammanhang inte från annan sjukvård.

Barnets personuppgifter, resultaten av bedömningarna kommer att förvaras vid länssteamet, Barn- och Ungdomshabiliteringen i Eskilstuna. Filmningarna kommer att lagras på minneskort och förstöras efter analys. Enbart projektansvarig kommer att ha tillgång till dessa uppgifter. Efter analys kommer resultaten redovisas på gruppnivå, utan möjlighet att spåra till en enskild individ.

Landstinget Sörmland är ansvarig för de personuppgifter som insamlas. Syftet med personuppgifterna är enbart att kunna genomföra studien. Deltagare i studien har rättighet att ansöka om information dvs begära ett registerutdrag och få rättelse om där föreligger några felaktigheter. Så snart analysen är avslutad kommer de personuppgifter som insamlats för studien att förstöras.

Deltagandet i studien är helt frivilligt. Ert ställningstagande till deltagande eller ej kommer inte att påverka barnets fortsatta omhändertagande vid Habiliteringen i Sörmland. Ert deltagande kan också när som helst återkallas utan att ange skäl till detta.

Om man väljer att inte delta i studien kommer barnet att erbjudas sedvanlig behandling, Dvs träning, eventuellt i kombination med Botoxinjektion under narkos. Den största skillnaden mellan sedvanlig vård Habiliteringen i Sörmland och studiedeltagande är att det senare innebär att man lägger upp en längre behandlingsplan omfattande 9 månader samt att studiedeltagande innebär mer omfattande utvärdering av behandlingseffekten.

För ytterligare information eller frågor, vänligen kontakta någon av oss nedanstående:

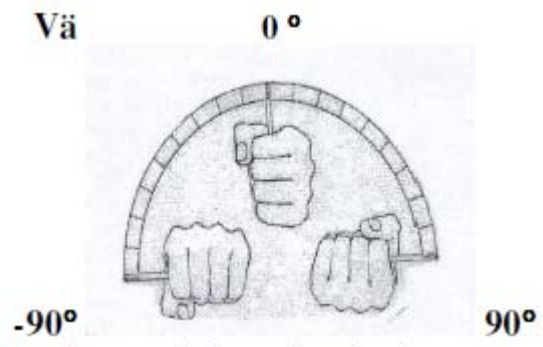
Jenny Hedberg
Projektansvarig
Leg arbetsterapeut
016- 10 56 24

Louise Olsson
Med dr, Handledare
FoU-centrum, Sörmland
016-10 52 99

Eva Andren/ Forsberg
Verksamhetschef
Barnhabiliteringen, Sörmland
016- 10 33 54

Bilaga 3.

Pronations och supinations rörelse av underarm.



Thumb-in-palm klassificeras enligt House:



Typ I = Lätt adduktionsställning i CMC-leden. Tummen ligger lätt adducerad in mot pekfingret. (Metacarpale I indragen mot metacarpale II, m. adductor pollicis)



Typ II = Adduktionsställning i CMC-leden och flexions-ställning i MCP-leden.
Tummen ligger adducerad från CMC samt flekterad från MCP in mot vola. (m. adduktor pollicis + m. flexor pollicis brevis)



Typ III = Adduktionsställning i CMC-leden i kombination med en hyperextension och eventuellt instabilitet i MCP-leden och/eller IP-leden. (som ovan + m. extensor pollicis longus)



Typ IV = Adduktionsställning i CMC-leden i kombination med flexionsställning i MCP- och IP-led. Tummen ligger adducerad samt flekterad i MCP- och IP-led.
(som ovan + m. flexor pollicis longus)

Samtidig handleds- och fingersträckning enligt Zancolli:

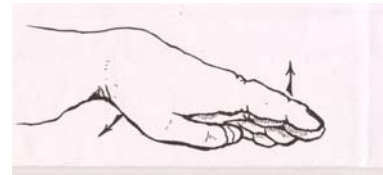
Denna klassifikation avser att gradera graden av aktiv sträckförmåga i handled och fingrar.

Grupp 0

Ingen aktiv rörelseinskränkning

Grupp 1

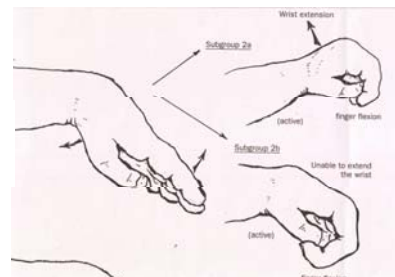
Kan aktivt sträcka fingrarna fullt med bättre handledssträckning än 20° flexion.



Grupp 2 A

Kan aktivt sträcka fingrarna fullt men bara om handleden är böjd mer än 20°.

Kan aktivt extendera handleden med fingrarna i flexion.



2A

Grupp 2 B

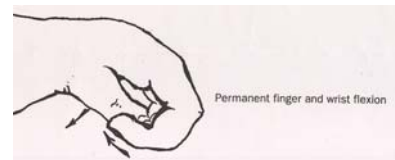
Kan aktivt sträcka fingrarna fullt men bara om handleden är böjd mer än 20°.

Kan inte aktivt extendera handleden.

2B

Grupp 3

Kan varken sträcka fingrar eller handled.



Bilaga 4.

Föräldra rapport om behandlingseffekt, botulinumtoxion övre extremiteter

Datum.....

Barnets namn.....

Personnummer.....

Diagnos.....

Hur upplever ni spänningen i barnets armar och händer efter behandlingsperioden?

Sätt en ring runt det påstående ni tycker stämmer bäst in på ert barns förmåga efter behandlingsperioden.

Om ni känner osäkerhet, ringa ändå in det påstående som känns riktigast.

Mycket mindre	Något mindre	Ungefär densamma	Något mer	Mycket mer
---------------	--------------	---------------------	-----------	------------

Hur uppfattar ni att behandlingen påverkat ert barns aktivitetsförmåga?

Sätt en ring runt det påstående ni tycker stämmer bäst in på ert barns förmåga efter behandlingsperioden.

Om ni känner osäkerhet, ringa ändå in det påstående som känns riktigast.

Mycket bättre	Något bättre	Ungefär densamma	Något sämre	Mycket sämre
---------------	--------------	---------------------	-------------	--------------

Underskrift förälder: