

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***INJECTAREA DE TOXINĂ BOTULINICĂ ÎN MUȘCHIUL SPASTIC LA
PACIENȚII CU AVC, PRIN GHIDAJ ECOGRAFIC, PROCESARE
ELASTOGRAFICĂ ȘI MAPPING MUSCULAR***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. OANA ANDREIA COMAN

Student-doctorand:

MIRUNA IOANA SĂNDULESCU

ANUL

2025

CUPRINS	
Introducere	4
I. PARTE GENERALĂ	6
1. Spasticitatea post-AVC – aspecte generale și implicații funcționale	6
1.1. Definiție și clasificare a spasticității	6
1.2. Fiziopatologia spasticității post-AVC.....	6
1.3. Impactul spasticității asupra membrului superior și funcționalității globale.....	7
2. Toxina botulinică – utilizare clinică în spasticitatea post- AVC	8
2.1. Toxina botulinică între toxicologie și terapie: evoluție istorică, forme clinice și clasificări.....	8
2.2. Mecanism de acțiune al toxinei botulinice	8
2.3. Indicații, doze și tehnici de administrare în contextul spasticității post-AVC	9
3. Instrumente moderne de ghidare și evaluare a tratamentului injectabil cu toxină botulinică	11
3.1. Ghidajul ecografic în reabilitare și în injectarea cu toxină botulinică.....	11
3.2. Elastografia musculo-scheletală – principii, aplicații și corelații funcționale	12
3.3. Mapping muscular: evoluție istorică, localizarea plăcilor motorii și optimizarea răspunsului la tratament	13
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	15
4. Ipoteză de lucru și obiective generale.....	15
5. Metodologia generală a cercetării.....	16
6. Studiul 1 – Intervenții țintite în spasticitatea post-AVC – abordări funcționale și imagistice	19
6.1. Ipoteză de lucru și obiective specifice	19
6.2. Materiale și metode.....	20
6.3. Rezultate	21
6.4. Discuții.....	22
6.5. Concluzii parțiale.....	23

7.	Studiul 2 - Aspecte clinice longitudinale în tratamentul spasticității post AVC	25
7.1	Ipoteză de lucru si obiective specifice	25
7.2	Material si metode	27
7.3	Rezultate	29
7.4	Discuții.....	34
7.5	Concluzii parțiale.....	37
8.	Concluzii generale si contribuții personale.....	39
	Bibliografie	44

Introducere

Spasticitatea post-accident vascular cerebral (AVC) constituie una dintre cele mai frecvente și invalidante tulburări motorii secundare afectării sistemului nervos central. Aceasta se manifestă prin creșterea anormală a tonusului muscular și a reflexelor de întindere, având un impact negativ atât asupra funcției active a membrului afectat, cât și asupra activităților pasive precum igiena, poziționarea și îngrijirea. Consecințele funcționale includ limitarea mișcărilor, durere, contracturi, afectarea imaginii de sine și creșterea gradului de dependență, ceea ce justifică nevoia intervențiilor terapeutice eficiente și personalizate.

În acest context, toxina botulinică de tip A (BoNT-A) s-a impus ca o opțiune terapeutică de primă linie, datorită efectului său reversibil de blocare neuromusculară, cu reducerea spasticității și crearea unei ferestre de plasticitate în care recuperarea funcțională poate fi accelerată. Cu toate acestea, provocările persistă în ceea ce privește standardizarea evaluării și adaptarea intervenției în funcție de profilul individual al pacientului, întrucât metodele clinice clasice, precum scala Modified Ashworth, nu disting între componentele neurale și cele biomecanice ale spasticității.

Teza de doctorat propune o abordare modernă și integrată în tratamentul spasticității post-AVC a membrului superior, prin injectarea cu BoNT-A ghidată ecografic, asistată de elastografie musculo-scheletală (strain elastography) și mapping muscular. Această combinație de instrumente permite atât localizarea cu precizie a punctelor motorii intramusculare, cât și cuantificarea rigidității tisulare, oferind o bază obiectivă pentru selectarea mușchilor țintă și ajustarea dozajului în funcție de caracteristicile mecanice ale fiecărui segment muscular.

Cercetarea s-a desfășurat sub forma unui studiu longitudinal pe parcursul a trei cicluri terapeutice succesive, în cadrul unei cohorte de pacienți cu spasticitate a membrului superior, urmărind evoluția clinică și funcțională în raport cu tratamentul administrat. Evaluările efectuate la fiecare etapă (T0 și T1) au inclus: tonusul muscular (MAS), forța (MRC), amplitudinea de mișcare pasivă și activă (pROM/aROM), scala funcțională GAS (Goal Attainment Scaling), precum și scoruri imagistice de rigiditate prin elastografie.

Studiul a urmărit, totodată, impactul momentului inițierii terapiei asupra evoluției pacientului, având ca ipoteză că intervenția precoce (în faza acută/subacută) are o eficiență superioară celei tardive, prin exploatarea plasticității neuronale și musculare reziduale.

Corelarea evoluției clinice cu modificările elastografice a permis o analiză detaliată a răspunsului biomecanic și a efectului cumulativ al terapiei repetate.

Lucrarea este structurată în două părți majore: prima parte sintetizează fundamentele teoretice ale spasticității, mecanismul de acțiune al BoNT-A și instrumentele moderne de ghidaj imagistic; partea a doua, originală, detaliază metodologia, rezultatele și concluziile celor două studii aplicative. Prin caracterul său interdisciplinar și integrarea unor tehnologii emergente în practica reabilitării neurologice, teza aduce o contribuție relevantă la optimizarea protocoalelor terapeutice adresate pacienților cu AVC și propune un model de personalizare a tratamentului în funcție de profilul funcțional și imagistic al pacientului.

I. PARTE GENERALĂ

1. Spasticitatea post-AVC – aspecte generale și implicații funcționale

1.1. Definiție și relevanță clinică

Spasticitatea apărută post accident vascular cerebral se definește printr-o complexitate etiopatogenică și clinică ce impune o abordare diagnostică și terapeutică cuprinzătoare și strategic articulată (1–5).

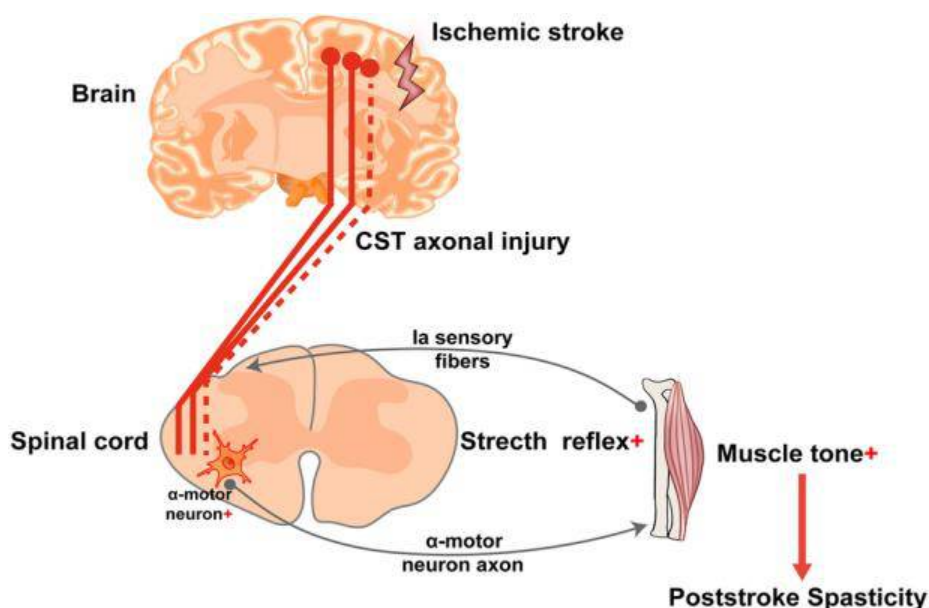
Organizația Mondială a Sănătății (OMS), prin intermediul World Stroke Organization (WSO), a propus în 2023 o nouă definiție a spasticității, fundamentată pe contribuția științifică a lui Li et. al., conform căreia aceasta reprezintă o *tulburare senzorio-motorie generată de o leziune a sistemului nervos central și caracterizată prin activarea intermitentă sau susținută a musculaturii* (6,7). Spasticitatea face parte dintr-un spectru mai larg de modificări neuromotorii care includ hiperreflexia, cocontractația involuntară, distonia spastică, sincineziile și modificările de recrutare motorie (6–8).

Recunoașterea timpurie și corectă a spasticității este esențială pentru inițierea unor strategii terapeutice multimodale și integrative.

1.2. Fiziopatologia spasticității post-AVC

Spasticitatea post-AVC reprezintă un proces fiziopatologic complex, rezultat al unei disfuncții a sistemului nervos central cauzată de afectarea căilor descendente inhibitoare, în special a tractului corticospinal. Aceasta duce la pierderea controlului cortical asupra reflexelor medulare și la hiperexcitabilitate reflexă la nivel spinal. Dezechilibrul între excitabilitatea motoneuronilor alfa și controlul inhibitor al interneuronilor spinali favorizează apariția reflexelor de întindere exagerate și a modelelor motorii anormale, limitând mișcările funcționale. Procesul reflectă o reorganizare neuronală adaptativă, dar adesea maladadaptativă.

La pacienții cu SNMS, contracturile musculare contribuie substanțial la hipertonie (9–11), care cuprinde atât o componentă reflexă (spasticitate), cât și una intrinsecă (non-reflexă), ce nu depinde de viteza mișcării. Distanța clinică între aceste componente este dificilă, mai ales în caz de fibroză fără scurtare musculară(12,13). Se consideră că contractura musculară facilitează transmiterea forțelor de întindere la fusurile neuromusculare, intensificând spasticitatea (8,14).



Fiziopatologia spasticității post-AVC (PSS) asociată cu tractul corticospinal, adaptată după Wang et al., și Huang, L., Yi, L., Huang, H. *et al.*

1.3. Impactul spasticității asupra membrului superior și funcționalității globale

Spasticitatea post-AVC are un impact profund asupra funcționalității pacientului, depășind sfera deficitelor motorii evidente. Afectarea membrului superior implică nu doar dificultăți în realizarea mișcărilor active voluntare – precum apucarea, manipularea obiectelor sau efectuarea sarcinilor zilnice –, ci și compromiterea funcției pasive a segmentului afectat, esențială pentru igiena personală, îmbrăcare sau poziționarea corectă în spațiu (15).

În timp, spasticitatea evoluează prin combinarea componentei neurogene cu modificări biomecanice musculare, ducând la rigiditate, contracturi și deformări articulare. (16,17). Fără tratament, aceste modificări devin ireversibile și afectează participarea la reabilitare. Evaluarea se face cu diverse scale clinice și funcționale sau evaluări robotice. (2,18), iar scopul intervenției terapeutice este prevenirea modificărilor structurale și menținerea condițiilor optime pentru recuperarea funcției (19–21).

2. Toxina botulinică – utilizare clinică în spasticitatea post- AVC

2.1. Toxina botulinică între toxicologie și terapie: evoluție istorică, forme clinice și clasificări

▪ Scurt istoric și caracteristici ale toxinei botulinice

Toxina botulinică a fost identificată pentru prima dată în 1895 de Emile van Ermengem, care a asociat *Clostridium botulinum* cu un focar de botulism alimentar (van Ermengem, 1897) (22,23). Primele descrieri clinice au fost realizate anterior, de Justinus Kerner (1817-1822), care a intuit valoarea terapeutică a toxinei administrate controlat (Kerner, 1822) (22,24). Ulterior, în anii 1940-1950, Dr. Edward Schantz a izolat toxina în contextul cercetării armelor biologice (Schantz, 1980) (22,24-26). Primele aplicații medicale au fost introduse de Dr. Alan Scott în tratamentul strabismului, sub denumirea Oculinum (Scott, 1980) (27), produs devenit ulterior Botox® (22,24,27).

▪ Caracteristici microbiologice

C. botulinum este un bacil Gram-pozitiv, anaerob strict, formator de spori rezistenți și frecvent întâlnit în sol și mediul animal (CDC, 2020) (28).

▪ Clasificare și tipuri de toxină

Există șapte tipuri principale de toxină botulinică (A-G), cu un tip suplimentar (H) descoperit în 2013, notabil pentru toxicitatea extremă (29-32). Tipurile A, B și E sunt cel mai des implicate în botulismul uman (33,34). Toxina tip A este cea mai utilizată în medicină, acționând prin inhibarea eliberării acetilcolinei (Botox®, Dysport®). Tipul B (Myobloc®) se folosește mai rar, în special în distonii rezistente (30).

▪ Forme clinice și diagnostic

Botulismul poate apărea alimentar, de plagă, infantil, iatrogen sau prin inhalare, diagnosticul bazându-se pe identificarea toxinei în probe biologice, cu diferențiere față de alte neuropatii (29).

2.2. Mecanism de acțiune al toxinei botulinice

Toxina botulinică este o neurotoxină de origine bacteriană, produsă de *Clostridium botulinum*, care exercită un efect inhibitor specific asupra transmisiei neuromusculare. Din punct de vedere structural, toxina se prezintă ca un lanț polipeptidic cu greutate moleculară de aproximativ 150 kDa, care devine activ biologic printr-un proces de clivaj proteolitic.

Acest proces generează două fragmente funcționale: un lanț greu (100 kDa) și un lanț ușor (50 kDa), legate între ele printr-o punte disulfurică (35,36).

Lanțul greu conține două domenii funcționale: o porțiune responsabilă pentru translocarea toxinei în interiorul celulei și una care mediază legarea la receptori specifici colinergici de pe suprafața terminațiilor nervoase presinaptice. După fixarea la acești receptori, toxina pătrunde în neuronul motor printr-un proces de endocitoză dependent de receptor.

Ulterior, domeniul de translocare facilitează eliberarea lanțului ușor în citoplasma neuronală. Acesta acționează ca o zinc-endopeptidază, cu activitate catalitică specifică asupra proteinelor esențiale din complexul SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment protein REceptor). Complexul SNARE, alcătuit din proteinele SNAP-25 (Synaptosomal-associated protein 25), sinaptobrevină (VAMP – Vesicle-associated membrane protein) și sintaxină, este implicat în fuziunea veziculelor sinaptice cu membrana presinaptică și în eliberarea neurotransmițătorului acetilcolină în fanta sinaptică (30,36).

În funcție de serotipul toxinei botulinice (A–G), ținta specifică în cadrul complexului SNARE variază. Spre exemplu, serotipul A – cel mai frecvent utilizat în practica clinică – clivează SNAP-25, în timp ce serotipul B acționează asupra sinaptobrevinei. Prin clivarea acestor proteine, toxina blochează fuziunea veziculelor sinaptice și, implicit, eliberarea acetilcolinei, ceea ce conduce la inhibarea transmiterii impulsului nervos către fibrele musculare.

Consecința acestui blocaj este relaxarea musculară temporară a mușchilor injectați, cu reducerea tonusului muscular patologic, fapt esențial în tratamentul clinic al spasticității. Deși efectul este reversibil, reinervarea și refacerea funcției sinaptice necesită, în medie, un interval de 3 până la 4 luni, perioadă în care pacientul poate beneficia de o *fereastră funcțională* optimă pentru intervenții rehabilitative active și remodelare neuromotorie (17,19,37,38).

2.3. Indicații, doze și tehnici de administrare în contextul spasticității post-AVC

Toxina botulinică de tip A (BoNT-A) este indicată în tratamentul spasticității focale post-AVC, atât la nivelul membrelor superioare, cât și inferioare. Această intervenție este recomandată (1) pentru reducerea tonusului muscular crescut care interferează cu funcția

sau igiena; (2) pentru prevenirea contracturilor și deformărilor articulare; (3) ca adjuvant în programele de reabilitare, facilitând mobilitatea și funcționalitatea.

Tolerabilitate și efecte adverse

Toxina botulinică are un profil de siguranță excelent atunci când este administrată corect, iar rata reacțiilor adverse crește odată cu dozele cumulative sau cu injectările frecvente, fiind importantă o strategie de rotație a grupurilor musculare injectate.

Doze recomandate

Dozajul BoNT-A variază în funcție de severitatea spasticității, numărul de mușchi implicați și răspunsul anterior la tratament. Conform ghidurilor, dozele uzuale de abobotulinum toxin (Dysport®) sunt până la 1500 unități, atât pentru membrele superioare, cât și pentru membre inferioare, administrate în mușchii spastici țintă.

Doza totală per sesiune nu trebuie să depășească 500 unități pentru a minimiza riscul de efecte adverse.

Efectul BoNT-A apare de obicei în 3–7 zile după injecție, atingând un maxim la 4–6 săptămâni și persistând aproximativ 12 săptămâni. Repetarea tratamentului se poate face la intervale de minimum 12 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic și de obiectivele terapeutice stabilite.

3. Instrumente moderne de ghidare și evaluare a tratamentului injectabil cu toxină botulinică

▪ Tehnici de administrare sub ghidaj

Administrarea BoNT-A se realizează prin injecții intramusculare directe în mușchii spastici. Pentru o precizie crescută, se recomandă utilizarea ghidajului prin: (1) *electromiografie (EMG)* – permite identificarea activității musculare și localizarea precisă a mușchilor hiperactivi; (2) *stimulare electrică* – ajută la confirmarea poziției acului în mușchiul țintă sau (3) *ecografie/ elastografie (MSK-US/Elasto-US)* – oferă vizualizare în timp real a structurii musculare și a vaselor de sânge, reducând riscul de complicații.

Utilizarea acestor tehnici îmbunătățește eficacitatea tratamentului și reduce incidența efectelor secundare.

3.1. Ghidajul ecografic în reabilitare și în injectarea cu toxină botulinică

Ecografia permite vizualizarea în timp real a structurilor relevante, reducând riscul complicațiilor și crescând eficiența terapeutică, mai ales la mușchii profunzi sau atrofiați. Tehnicile utilizate includ ghidajul in-plane și out-of-plane, fiecare adaptată mușchiului țintă și contextului clinic.

Beneficiul suplimentar al utilizării MSK-US pentru injectarea BoNT-A este posibilitatea măsurării în timp real a grosimii mușchiului și a gradului de ecogenitate, informații utile în dozarea optimă a toxinei și în adaptarea planului terapeutic individualizat (39,40).

3.2. Elastografia musculo-scheletală – principii, aplicații și corelații funcționale

Elastografia este o tehnică imagistică modernă, neinvazivă, care s-a dezvoltat semnificativ în ultimele decenii și permite evaluarea proprietăților biomecanice ale țesuturilor moi. Aceasta oferă informații suplimentare față de ecografia convențională, cuantificând rigiditatea tisulară și contribuind la diagnosticarea și monitorizarea diferitelor afecțiuni cronice și acute. În special, elastografia musculo-scheletală s-a dovedit utilă în aprecierea modificărilor tisulare asociate spasticității din AVC.

Din punct de vedere tehnic, elastografia se bazează pe analiza comportamentului de deformare a țesuturilor sub acțiunea unei presiuni.

Elastografia de tip strain, care oferă imagini semiquantitative, codate color, ale distribuției elasticității, dar depinde de experiența operatorului și de controlul compresiei aplicate.

Elastografia are multiple **aplicații clinice** relevante:

- **estimarea elasticității musculare:** s-au identificat diferențe semnificative între mușchii afectați de spasticitate și cei sănătoși, cu o corelație bună între valorile elastografice și valorile instrumentelor clinice (41,42).
- **monitorizarea răspunsului la tratament:** elastografia permite obiectivarea reducerii rigidității după injectarea cu toxină botulinică, reflectând eficiența terapeutică (41,43).
- **optimizarea tratamentului:** identificarea mușchilor cu rigiditate crescută ajută la ghidarea dozelor și localizării injecțiilor cu BoNT-A (44).
- **corelare funcțională:** rigiditatea crescută a anumitor grupuri musculare, cum sunt flexorii antebrăului, se asociază cu limitări funcționale majore (ex. dificultăți la îmbrăcare, hrănire) (42–45).

Prin aceste avantaje, elastografia sprijină o mai bună înțelegere a spasticității și oferă suport în planificarea intervențiilor de reabilitare.

3.3. Mapping muscular – scurt istoric, localizarea plăcilor motorii și optimizarea răspunsului la tratament

▪ Repere istorice

Conceptul de mapping muscular își are originile în secolul al XIX-lea, când primele observații asupra plăcilor motorii și joncțiunii neuromusculare (NMJ) au fost realizate prin disecții simple și microscopie optică primitivă. Impregnările metalice cu aur sau argint au permis identificarea terminațiilor nervoase și fundamentarea noțiunii de placă motorie. În această perioadă, cercetători precum Doyère, de Quatrefages și Willy Krause au contribuit la descrierea morfologică a NMJ, introducând termeni precum *motorische Endplatte* (46,47) (48).

Progresele secolului XX au fost marcate de introducerea microscopiei electronice, care a confirmat existența fantei sinaptice și structura tridimensională a joncțiunii, sprijinind doctrina neuronului formulată de Ramón y Cajal (49) (50). De asemenea, cercetările farmacologice și electrofiziologice din anii 1930-1970 au dus la identificarea

acetilcolinei drept mediator chimic și la caracterizarea transmisiei sinaptice, utilizând denervări experimentale și măsurători ale potențialelor postsinaptice (50–54).

Etapa modernă a studiului NMJ a fost marcată de utilizarea tehnicilor de imunohistochimie, microscopie cu fluorescență, patch-clamp și etichetări cu toxine marcate (ex. α -bungarotoxină), pentru investigarea detaliată a receptorilor colinergici (nAChR), MuSK și LRP4, proteine esențiale pentru formarea și menținerea joncțiunii neuromusculare (49,55) (56). Modelele experimentale cu pești electricei, cum sunt *Electrophorus electricus* și *Torpedo californica*, au fost valoroase pentru izolarea receptorilor nAChR (57).

Metodele utilizate au inclus disecții anatomice, impregnări metalice, colorări histologice, microscopie electronică și tehnici avansate de imagistică moleculară, acestea contribuind la o mai bună înțelegere a structurii și funcției NMJ (49,58) (46,47) (59–61) (50–54) (62)–(140).

- ***Localizarea plăcilor motorii: progrese și aplicații clinice***

În ultimele decenii, mapping-ul muscular a cunoscut o evoluție remarcabilă, datorită integrării tehnicilor imagistice avansate precum microscopie confocală, clearing optic, 3DISCO și reconstrucția tridimensională digitală (50–54). Utilizarea markerilor specifici, precum α -BTX 647, combinată cu software-uri dedicate, a permis o descriere detaliată a distribuției plăcilor motorii (MEP) și corelarea acestora cu arborizațiile nervoase și unitățile motorii (52,54).

Studiile experimentale, realizate pe modele animale și umane, au utilizat tehnici de marcarea cu α -BTX 647 pentru identificarea receptorilor nicotinici colinergici, completate de verificări electrofiziologice prin reducerea CMAP (50,63). Clarificarea tisulară și reconstrucțiile 3D au permis o analiză precisă a distribuției MEP și a modificărilor arhitecturale după denervare, evidențiind organizarea acestora în clustere lamelare specifice fiecărui mușchi și fragmentările care apar post-denervare (54,63) (64).

Aceste date au valoare practică în ghidarea injecțiilor cu toxină botulinică. De exemplu, pentru mușchiul brachialis, mapping-ul recomandă orientarea injecțiilor spre zona endplate situată la aproximativ 75% din lungimea liniei coracoid-proces – epicondil medial, cu puncte de abordare medială și laterală. Ghidajul imagistic prin EMG și ecografie sprijină localizarea optimă, ținând cont de variabilitatea arhitecturală individuală (63) (64).

- ***Optimizarea răspunsului la tratament prin mapping muscular și ghidaj imagistic***

Studiile moderne privind mapping-ul muscular au demonstrat că etichetarea plăcilor motorii (MEP) cu markeri specifici, precum α -BTX 647, și utilizarea tehnicilor 3DISCO de clearing optic permit obținerea unor imagini tridimensionale detaliate ale distribuției MEP și ale corelației acestora cu arborizațiile nervoase. Aceste descoperiri au confirmat că fiecare cluster MEP corespunde unei unități motorii funcționale distincte, oferind astfel o bază solidă pentru tratamente segmentare, precum injectarea cu toxină botulinică tip A (BoNT-A).

Datele obținute indică existența unor zone optime de injectare a BoNT-A de-a lungul axului mușchiului, organizate în 3-4 regiuni principale între 15 mm și 110 mm distal de plica cotului. Zonele de endplate (IZ) includ PLP (proximal, pentru unități motorii ce se termină intrafascicular) și DLP (distal, pentru unități motorii ce se extind până la tendon). În practică, localizarea acestor zone necesită ghidaj EMG sau ecografic, având în vedere variabilitatea individuală.

Electromiografia (EMG) și ecografia au un rol complementar esențial în mapping-ul muscular: EMG identifică activitatea electrică a unităților motorii și zonele de endplate, iar ecografia permite vizualizarea structurilor musculare și a traectelor nervoase, facilitând o injectare precisă și sigură. Elastografia adaugă informații despre rigiditatea și elasticitatea țesutului muscular, aspecte importante în evaluarea modificărilor structurale din spasticitate și alte patologii. Împreună, aceste metode contribuie la creșterea eficienței tratamentelor și la reducerea riscului de efecte adverse.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

4. Ipoteza de lucru si obiectivele generale

4.1. Ipoteza de lucru

Administrarea BoNT-A în regim repetat, integrată într-un protocol de reabilitare multimodală, produce îmbunătățiri funcționale progresive și cuantificabile ale membrului superior spastic post-AVC, iar utilizarea metodelor imagistice, precum ecografia și elastografia, permite optimizarea dozajului, selecției musculare și monitorizării efectului terapeutic.

4.2. Obiectiv general principal

1. Stabilirea unui set de criterii obiective și reproductibile pentru personalizarea tratamentului cu toxină botulinică în cazul spasticității post-AVC, pe baza unei analize integrate a răspunsului clinic, funcțional și paraclinic.

4.3. Obiective generale secundare

1. stabilirea parametrilor de eficacitate clinică pentru tratamentul focal cu toxină botulinică la nivelul membrului superior, prin *evaluarea funcțională a grupelor musculare* spastice de la nivelul membrului superior;

2. stabilirea parametrilor de eficacitate clinică pentru tratamentul focal cu toxină botulinică la nivelul membrului superior, prin *evaluarea funcțională globală* a pacientului, utilizând scale clinice standardizate;

3. stabilirea parametrilor de eficacitate paraclinică, prin utilizarea metodelor imagistice de ecografie și elastografie, în cadrul diferitelor strategii terapeutice de injectare a toxinei botulinice și corelarea acestora cu *evoluția clinico-funcțională* a pacientului.

5. Metodologia generală a cercetării

5.1. Tipul și structura cercetării

Cercetarea de față are un caracter clinic, observațional, longitudinal și non-randomizat, desfășurată în cadrul unei unități de neuroreabilitare spitalicească.

Cercetarea s-a desfășurat în *două etape* complementare. Studiul a fost structurat în două componente majore, desfășurate în paralel pe parcursul a 30 de luni:

➤ *studiu observațional clinic longitudinal, nerandomizat*, desfășurat pe un eșantion final de **47 pacienți (completers)**, evaluați în cadrul a **trei cicluri consecutive** de tratament cu BoNT-A, fiecare urmat de un program standardizat de reabilitare medicală;

➤ *serie de cazuri (n = 4)*, care a inclus pacienți aflați în stadii diferite ale cronicității post-AVC (de la 2 luni la 14 ani de la accident), oferind o imagine calitativă aprofundată asupra *particularităților terapeutice* și de răspuns individual în fiecare fază a recuperării.

5.2. Participanți și criterii de selecție

Selecția participanților a fost realizată dintr-o cohortă inițială de 253 de pacienți evaluați în clinica de neurorecuperare. Au fost incluși 68 de pacienți care au îndeplinit cerințele studiului.

Criterii de includere: semnarea consimțământului informat; vârsta cuprinsă între 18 și 80 de ani; diagnostic de accident vascular cerebral (AVC), cu vechime de minimum 2 luni; prezența spasticității la nivelul unuia sau mai multor segmente: umăr, cot, pumn, degete; disponibilitatea evaluărilor standardizate la momentul T0 (pre-tratament) și T1 (28 ± 5 zile post-tratament), incluzând: control motor, unghi de spasticitate și pareză, scor MAS, tonus muscular (MRC), amplitudinea activă a mișcărilor (ROM), scorurile GAS și Barthel, durerea percepută.

Criterii de excludere: istoric de AVC recurent; tratament cu baclofen intratecal; administrare recentă de BoNT-A (< 3 luni); reacții adverse anterioare la BoNT-A; tulburări cognitive sau afazie severă; scor MAS = 1 sau 4; contracturi severe, artrodeză, osificări heterotopice; refuzul participării.

Din totalul inițial, 185 de pacienți au fost excluși. Pe durata următoarelor luni, 21 de pacienți au fost pierduți la urmărire. Analiza finală a inclus **52 de pacienți care au finalizat**

primul ciclu de tratament, 51 care au finalizat ciclul al doilea și **47 care au parcurs integral toate cele trei cicluri terapeutice**.

5.3. Designul studiului

Durata totală de desfășurare a cercetării a fost de 30 de luni calendaristice, însă fiecare pacient a parcurs un protocol individual pe o perioadă cuprinsă între 5 și 10 luni.

Momentele evaluatorii ale fiecărui ciclu de tratament au fost: (1) **T0** – *evaluare inițială* (la internare, înaintea tratamentului cu BoNT-A și a programului de reabilitare); (2) **T1** – *reevaluare post-tratament* (28 ± 5 zile de la momentul injectării cu BoNT-A).

Metodele de tratament au constat în *administrarea de toxină botulinică de tip A* în grupele musculare spastice vizate de la nivelul membrului superior afectat și includerea într-un *program standardizat de reabilitare medicală*, ce a constat în kinetoterapie sub forma exercițiului fizic terapeutic individualizat, terapie robotizată, terapie prin VR (virtual reality), electroterapie și metode adjuvante, precum masaj, posturare, ortezare, logopedie.

Programul a fost **individualizat** în funcție de nivelul funcțional inițial, comorbidități și toleranța la efort, urmărind **maximizarea efectelor BoNT-A**. Obiectivele principale au vizat: (1) reducerea **hipertoniei musculare**; (2) îmbunătățirea **controlului motor voluntar**; (3) creșterea **amplitudinii mișcărilor** (active și pasive); (3) **diminuarea durerii și a dizabilității**.

Fiecare ciclu s-a desfășurat la un interval de 3 luni, în total fiind documentate câte 3 astfel de cicluri consecutive per pacient.

5.4. Evaluare și procedură de tratament

Pentru evaluarea pacienților cu spasticitate post-AVC au fost utilizate instrumente validate clinic și imagistic. Spasticitatea segmentară și globală a fost măsurată cu scala Tardieu și Modified Ashworth Scale (MAS), iar controlul motor voluntar prin Medical Research Council (MRC). Funcționalitatea a fost apreciată global prin Barthel Index și RNLI, iar funcționalitatea segmentară prin scoruri de tonus, goniometrie ROM, ARAT, FM-UE, Chedoke McMaster. Intensitatea durerii a fost evaluată prin Numeric Rating Scale (NRS), iar atingerea obiectivelor funcționale individuale prin Goal Attainment Scale (GAS) (8,33,34).

Injectarea cu toxină botulinică de tip A (Dysport®) s-a realizat ecoghidat și elastografic, cu dozare personalizată în funcție de severitatea spasticității, masa musculară

și istoricul terapeutic, respectând limita de 1500 U per ședință (68–71). Mușchii țintă au inclus grupuri responsabile de adducția umărului, flexia cotului, pronația antebrățului și flexia pumnului și degetelor. Dozele au variat între 50–200 U/mL în funcție de scop (blocare completă/modulare tonică). În cazurile cu fibroze musculare, s-a evitat injectarea în zonele sclerозate pentru a reduce riscul difuziunii necontrolate.

Procedura s-a repetat la intervale de circa 12 săptămâni, fiecare injectare fiind urmată de 4 săptămâni de reabilitare activă standardizată.

5.5. Analiza statistică

Analiza datelor a fost realizată cu IBM SPSS Statistics v25, stabilindu-se un prag de semnificație la $p < 0,05$ (72,73). Datele au fost descrise prin medii și deviații standard sau mediane și intervale intercuartile, în funcție de distribuția lor (72,74)

Pentru comparații între grupuri s-au folosit testul Kruskal-Wallis și teste post-hoc Mann-Whitney U cu corecție Bonferroni (75,76). Corelațiile au fost evaluate cu coeficienți Spearman sau Pearson, în funcție de distribuția variabilelor (73,77). Analiza predictivă s-a bazat pe modele de regresie liniară simplă și multiplă, iar evoluția scorurilor a fost comparată cu testul Wilcoxon signed-rank (74,76).

Scorul funcțional GAS-T modificat a fost utilizat ca variabilă principală, calculat conform metodologiei standardizate care include ponderea și realizarea obiectivelor (65,67,78). Întreaga analiză a respectat principiile statisticii medicale aplicate studiilor observaționale, cu atenție la validitatea externă și controlul factorilor de confuzie (77).

5.6. Considerații etice

Cercetarea a fost aprobată de Comisia de Etică a instituției (*INRMFB cod aprobare 1/07.01.2019*), în conformitate cu legislația națională și europeană privind studiile pe subiecți umani (inclusiv Declarația de la Helsinki).

Toți pacienții incluși în analiză au semnat consimțământul informat. Nicio procedură nu a fost experimentală.

III. CONTRIBUȚII PERSONALE

6. Studiul 1 – Intervenții țintite în spasticitatea post-AVC – abordări funcționale și imagistice

6.1. Ipoteză de lucru și obiective specifice

6.1.1. Ipoteza de lucru

Aplicarea unui protocol terapeutic individualizat, bazat pe selecția strategică a grupelor musculare țintă, stabilirea obiectivelor funcționale prin GAS și utilizarea instrumentelor moderne de ghidare (mapping muscular și elastografie), determină o ameliorare semnificativă a spasticității și o recuperare funcțională superioară a membrului superior afectat post-AVC, în comparație cu abordările convenționale.

6.1.2. Obiective specifice

▪ *Obiectiv principal specific:*

1. stabilirea grupelor de muschi flexori ai cotului care pot fi abordati terapeutic in mod diferential, pentru a creste eficacitatea toxinei botulinice in ameliorarea spasticitatii, in cresterea controlului motor si a performantei generale motorii la nivelul cotului.

▪ *Obiective secundare specifice:*

1. măsurarea **unghiului de spasticitate al cotului**, prin scala Tardieu, în urma administrării BoNT-A, pentru a stabili strategia optima de abordare terapeutică a spasticității muschilor flexori ai cotului (bb, br, BR) – evaluare după primul ciclu de tratament cu toxina botulinică;
2. măsurarea **unghiului de pareză al cotului** prin scala Tardieu, în urma administrării BoNT-A – evaluare după primul ciclu de tratament cu toxina botulinică;
3. determinarea **mobilității active în supinație**, cu ajutorul goniometrului, prin scala Tardieu, în urma administrării BoNT-A – evaluare după primul ciclu de tratament cu toxina botulinică.

6.2. Materiale și metode

6.2.1. Designul studiului

Acest studiu clinic observațional a fost desfășurat în cadrul Institutului Național de Recuperare, Medicină Fizică și Balneoclimatologie din București, în perioada martie 2021 – decembrie 2023. Studiul a avut un design prospectiv, observațional, nerandomizat, și a vizat evaluarea eficienței tratamentului cu toxină botulinică de tip A (BoNT-A) asupra spasticității membrului superior post-AVC, precum și validarea unor instrumente moderne de evaluare funcțională și imagistică (GAS, mapping muscular, elastografie).

6.2.2. Participanți

Selecția pacienților a fost obținută conform metodologiei cercetării, descrise în capitolul anterior.

6.2.3. Evaluare și procedură

Studiul a utilizat un set complex de instrumente validate pentru a evalua răspunsul pacienților cu spasticitate post-AVC la tratamentul cu toxină botulinică. Obiectivele funcționale individualizate au fost stabilite și cuantificate prin Goal Attainment Scaling (GAS), cu scorul GAS-T drept indicator principal (8,33,34). Spasticitatea a fost măsurată prin Modified Ashworth Scale (MAS) și scala Tardieu, cu accent pe mușchii flexori ai cotului. Controlul motor a fost apreciat prin scala Medical Research Council (MRC), iar durerea prin Numeric Rating Scale (NRS).

Tratamentul a inclus administrarea ecoghidată de abobotulinumtoxină A (Dysport®, Ipsen, Paris), singura formulă disponibilă în instituție (84). Dozele au fost ajustate în funcție de severitatea și localizarea spasticității, conform ghidurilor internaționale și unui algoritm clinic instituțional (68–71). Evaluarea și injectarea au fost efectuate de un singur examinator, asigurând uniformitatea procedurii.

Pentru o precizie sporită, s-a aplicat mapping muscular orientat spre plăcile motorii, ghidat ecografic, optimizând distribuția toxinei și reducând riscul efectelor adverse (62,63,79–81).

Elastografia de tip strain a fost utilizată pentru evaluarea rigidității musculare (biceps brachii, flexor digitorum profundus, pronator teres), reducerea acesteia fiind corelată cu scăderea tonusului muscular post-tratament (42,45,82–84).

Programul post-injecție a constat în 10 zile consecutive de reabilitare standardizată.

6.3. Rezultate

Din totalul inițial, 52 de pacienți au finalizat protocolul de tratament, fiind distribuiți în trei grupuri în funcție de mușchii injectați cu toxină botulinică de tip A. Vârsta medie a fost cuprinsă între 53,4 și 59,6 ani, proporția de sex feminin a oscilat între 20% și 50%, iar majoritatea pacienților au prezentat AVC ischemic. AVC-ul de tip ischemic a fost predominant în toate grupurile, deși frecvența formelor hemoragice a variat (între 11,1% și 40%).

Analiza statistică a indicat că scorul funcțional GAS-T a fost influențat semnificativ de mai mulți factori: pacienții cu injecții anterioare cu BoNT-A au înregistrat scoruri mai mari, iar utilizarea ortezelor post-injecție s-a asociat cu un progres mai redus. Creșterea scorului FIM la externare a prezis o îmbunătățire semnificativă a GAS-T. Regresia liniară a confirmat că numărul de injecții anterioare și creșterea forței musculare (scorurile MRC la nivel proximal, intermediar și distal) au fost predictorii importanți pentru atingerea obiectivelor funcționale.

Analiza de regresie multiplă a evidențiat doi predictorii statistici independenți ai creșterii scorului funcțional GAS-T: numărul total de injecții anterioare cu BoNT-A și nivelul forței musculare la nivelul centurii scapulare. Corelațiile semnificative identificate prin testele Spearman și Pearson au demonstrat legături directe între GAS-T și mai mulți parametri clinici: reducerea spasticității, scăderea durerii, experiența anterioară cu injecții BoNT-A și nivelul controlului motor. Aceste rezultate susțin valoarea scorului GAS-T ca indicator sensibil și fiabil pentru monitorizarea progresului funcțional în reabilitarea post-AVC.

Studiul a evidențiat diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește doza totală de BoNT-A administrată mușchilor flexori ai cotului, cu cele mai mari valori înregistrate în grupul brachialis + brachioradialis. Analiza statistică a arătat variații relevante în ROM activ de supinație și scorul MAS pentru pronator teres, în special la reevaluare. Deși nu au fost constatate diferențe majore între grupuri privind tonusul muscular sau unghiul de spasticitate, unghiul de pareză a prezentat variații semnificative inițial, grupul brachialis + brachioradialis având cel mai mare deficit funcțional, dar și cea mai notabilă recuperare. Aceste date sugerează că un grad mai mare de afectare inițială poate beneficia de un progres funcțional superior în urma tratamentului direcționat.

Analiza datelor a arătat că grupul brachialis plus brachioradialis a prezentat cea mai eficientă reducere a unghiului de spasticitate, în special corelată cu momentul debutului AVC, sugerând un răspuns terapeutic superior. Grupul biceps brachii s-a dovedit mai

eficient în îmbunătățirea extensiei pasive, iar supinația activă a fost ameliorată în principal în grupul brachialis plus brachioradialis. Grupul brachialis a obținut cele mai bune rezultate în extensia activă, însă a pornit de la un deficit inițial mai redus. S-a remarcat că afectarea hemicorpului stâng s-a asociat cu un progres mai mare în scorul funcțional GAS-T.

De asemenea, experiența anterioară cu injecții BoNT-A a fost un predictor al îmbunătățirii, fiecare doză suplimentară crescând scorul funcțional, în timp ce utilizarea post-injectare a ortezelor s-a corelat cu un progres mai redus. Progresul funcțional, măsurat prin scorul FIM, s-a corelat pozitiv cu atingerea obiectivelor stabilite prin GAS-T. Analiza statistică a demonstrat că un număr mai mare de injecții anterioare cu BoNT-A, în special la nivelul pumnului, s-a asociat cu scoruri mai bune pe scala GAS-T, indicând o eficiență cumulativă a tratamentului.

De asemenea, creșterea controlului motor, în special în zona proximală, a avut un impact semnificativ asupra atingerii obiectivelor funcționale. Regresia multiplă a identificat doi predictori independenți ai progresului: numărul total de injecții anterioare și scorul MRC al centurii scapulare. Scorul final GAS-T a fost corelat pozitiv cu reducerea spasticității, a durerii și cu îmbunătățirea controlului motor.

În plus, o scădere a durerii post-intervenție s-a asociat cu un răspuns funcțional superior, consolidând valoarea terapeutică a intervenției injectabile și a reabilitării asociate.

6.4. Discuții

Rezultatele acestui studiu confirmă eficiența tratamentului cu toxină botulinică de tip A (BoNT-A) în facilitarea recuperării funcționale la pacienții cu spasticitate post-AVC, atunci când este integrat într-un program de reabilitare personalizat. Scala Goal Attainment Scaling (GAS-T) s-a dovedit a fi un instrument sensibil și fiabil pentru cuantificarea progresului funcțional și diferențierea răspunsului terapeutic în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului.

Una dintre cele mai consistente constatări a fost asocierea pozitivă între controlul motor și scorul GAS-T, evidențiată prin corelațiile semnificative cu scorurile MRC la nivelul umărului, cotului și pumnului. Aceasta susține ipoteza conform căreia recâștigarea forței musculare, în special la nivel proximal, facilitează participarea activă în sarcinile funcționale. Recuperarea motorie secvențială, de la proximal la distal, pare să aibă un impact direct asupra capacității pacientului de a-și atinge obiectivele de reabilitare.

Un alt element de interes major îl constituie efectul cumulativ al administrărilor repetate de BoNT-A. Datele statistice au arătat că numărul total de injecții anterioare s-a

corelat semnificativ cu îmbunătățirea funcțională, fiecare administrare suplimentară fiind asociată cu o creștere progresivă a scorului GAS-T. Acest fenomen poate fi explicat printr-o adaptare neuro-musculară favorizată de expunerea terapeutică repetată și susținută de protocoale de reabilitare adecvate.

De asemenea, modelele de regresie multiplă au identificat predictorii independenți ai progresului funcțional, printre care se remarcă scorul MRC pentru centura scapulară și numărul total de injecții anterioare. Acești factori susțin necesitatea unei evaluări funcționale detaliate la inițierea tratamentului și a unei strategii terapeutice consecvente, adaptate în funcție de evoluția clinică.

Un rezultat aparent contraintuitiv a fost corelația negativă între utilizarea post-injecție a ortezelor/atelelor și progresul funcțional. Totuși, această observație trebuie interpretată cu prudență, întrucât prezența unei orteze este cel mai probabil un marker indirect al severității spasticității și al limitărilor funcționale inițiale, nu un obstacol terapeutic propriu-zis.

Durerea resimțită la nivelul membrului afectat s-a corelat negativ cu scorul GAS-T, subliniind importanța controlului durerii în cadrul procesului de reabilitare. Chiar și în absența unui tratament farmacologic adjuvant, BoNT-A a demonstrat efecte benefice asupra disconfortului muscular, confirmându-i rolul analgezic indirect prin reducerea tonusului și a activității musculare anormale.

Analiza statistică riguroasă, prin modele de regresie liniară și multiplă, a oferit un nivel înalt de validitate internă și externă, confirmând robustețea rezultatelor și relevanța clinică a variabilelor investigate. Semnificația coeficienților obținuți susține utilizarea GAS-T nu doar ca instrument de evaluare, ci și ca ghid pentru monitorizarea și adaptarea intervențiilor terapeutice.

6.5. Concluzii parțiale

Studiul confirmă eficiența BoNT-A în tratamentul spasticității post-AVC, cu beneficii clare asupra funcționalității membrului superior și atingerii obiectivelor terapeutice personalizate, evaluate prin scala GAS-T.

Îmbunătățirea controlului motor, în special la nivel proximal (centura scapulară), și numărul mai mare de injecții anterioare au fost corelate semnificativ cu progresul funcțional. Acest efect cumulativ sugerează că terapia injectabilă repetată, combinată cu reabilitare activă, contribuie la o recuperare motorie superioară.

Utilizarea ortezelor a fost asociată cu scoruri funcționale mai scăzute, reflectând probabil severitatea inițială a cazurilor, iar reducerea durerii a susținut îndeplinirea obiectivelor funcționale.

Grupul brachialis plus brachioradialis a prezentat cele mai bune îmbunătățiri funcționale, subliniind importanța selecției musculare și a dozelor personalizate.

Rezultatele susțin integrarea BoNT-A într-o strategie terapeutică multimodală, adaptată și ghidată imagistic, pentru optimizarea recuperării post-AVC.

7. Studiul 2 - Aspecte clinice longitudinale în tratamentul spasticității post AVC

7.1. Ipoteza de lucru si obiective specifice

Ipoteza de lucru

BoNT-A în combinație cu reabilitarea multimodală produce efecte funcționale superioare în funcție de stadiul post-AVC

Obiective specifice

- **Obiectiv principal specific:** evaluarea clinica si paraclinica a spasticitatii membrului superior post-AVC dupa al 2-lea si al 3-lea ciclu de tratament succesiv cu BoNT-A;
- **Obiective secundare specifice:**
 - urmarirea clinica si paraclinica a evolutiei functionalitatii globale si specifice a membrului superior la o serie de 52 de pacienți tratați prin 3 cicluri succesive de BoNT-A plus reabilitare-evaluare dupa al 2-lea si al 3-lea ciclu de tratament;
 - corelarea stadiului evolutiv post-AVC cu progresul functional al pacientilor-evaluare dupa al 2-lea si al 3-lea ciclu de tratament;
 - descrierea evoluției clinice si functionale la 4 pacienti cu spasticitate a membrului superior post AVC, in scop de exemplaritate;

7.1.a. Ipoteza de lucru si obiectivele specifice pentru seria de cazuri

Ipoteza de lucru

BoNT-A în combinație cu reabilitarea multimodală produce efecte funcționale superioare în funcție de stadiul post-AVC.

Obiective specifice

- **Obiectiv principal specific:** evaluarea rezultatelor clinico-funcționale etapizate în cazul tratamentului cu toxină botulinică tip A la pacienții cu spasticitate post-AVC, în *stadii evolutive diferite*, utilizând scale funcționale validate corespunzătoare, în vederea fundamentării unui protocol de intervenție personalizat și dependent de stadiul recuperării.
- **Obiective secundare specifice:**
 - ilustrarea evoluției funcționale prin descrierea detaliată a patru cazuri clinice, alese pentru *valoarea lor exemplar-descriptivă*, reprezentând situații clinice

distincte de spasticitate a membrului superior post-AVC și aflate în *stadii evolutive diferite* – acut, subacut, cronic, cronic tardiv;

- determinarea corelației dintre *momentul administrării BoNT-A* și magnitudinea *câștigului funcțional obținut*, exprimat prin evoluția scorurilor la scalele clinico-funcționale aplicate;
- identificarea *diferențelor de răspuns terapeutic* în funcție de *distribuția și severitatea spasticității* la momentul inițial, în contextul tratamentului individualizat cu BoNT-A;

7.1.b. Ipoteză de lucru si obiective specifice pentru studiul clinic observational

Studiul a inclus inițial, în primul ciclu de tratament, 52 de pacienți, monitorizați clinic și paraclinic pe durata a trei cicluri succesive ce au constat în administrarea de BoNT-A, urmată de program standardizat de reabilitare medicală, în decursul spitalizărilor continue în clinica de neuroreabilitare a INRMFB, aferente fiecărui ciclu de tratament.

Ipoteză de lucru

Administrarea sistematică a BoNT-A, integrată într-un program de reabilitare personalizat, determină îmbunătățiri semnificative pe termen mediu ale funcției motorii, tonusului muscular și realizării obiectivelor funcționale individualizate.

Obiective specifice

- **Obiectiv principal specific:** urmărirea clinică și paraclinică a evoluției funcționalității globale și specifice a membrului superior la o serie de 52 de pacienți tratați prin 3 cicluri succesive de BoNT-A plus reabilitare-evaluare după al 2-lea și al 3-lea ciclu de tratament;
- **Obiective secundare specifice:**
 - monitorizarea evoluției funcționalității globale și segmentare a membrului superior după fiecare din cele 3 cicluri de tratament cu BoNT-A plus reabilitare;
 - analiza corelației dintre stadiul evolutiv post-AVC și răspunsul terapeutic observat după al doilea și al treilea ciclu de tratament;

7.2. Material si metode

7.2.1. Serie de cazuri

▪ Selecția pacienților

Cazurile incluse în analiză au fost selecționate astfel încât să acopere o paletă largă de stadii evolutive post-AVC (acut, subacut și cronic), grade variate de spasticitate și niveluri funcționale diferite de control motor inițial. Această diversitate a permis o analiză comparativă detaliată a traiectoriilor clinice și a răspunsurilor terapeutice în funcție de contextul individual.

7.2.1.a Studiu de caz 1 – Durere de umăr și limitare funcțională

Un pacient de 66 de ani, cu hemipareză spastică stângă cronică post-AVC hemoragic (2019), a prezentat control motor sever afectat și spasticitate accentuată, însoțite de dureri articulare și retracturi tendinoase. A beneficiat de trei cicluri de tratament cu toxină botulinică tip A (BoNT-A), fără răspuns clinic semnificativ după primele două administrări, iar durerea s-a ameliorat parțial doar după a treia injectare. Tratamentul a inclus dozaj diferențiat pentru mușchii spastici ai membrilor superioare și inferioare.

7.2.1.b Studiu de caz 2 – Spasticitate a pronatorilor și flexorilor cotului

Pacientă de 56 de ani, aflată în faza cronică tardivă post-AVC, cu hemipareză dreaptă și afazie parțial remisă, a prezentat spasticitate moderată la nivelul flexorilor și pronatorilor membrului superior drept, fără durere sau retracturi. Nu primise anterior tratament cu toxină botulinică. A beneficiat de două cicluri de injectare cu BoNT-A, dozate progresiv, pentru grupurile musculare afectate ale membrilor superioare și inferioare, cu obiectivul reducerii spasticității și îmbunătățirii posturii funcționale.

7.2.1.c Studiu de caz 3 – Pumn strâns și disfuncție a mâinii

Pacient de 56 de ani, aflat în faza acută post-AVC ischemic, cu **hemipareză stângă spastică** și episod depresiv secundar. Controlul motor era parțial păstrat, dar cu **spasticitate moderat-severă la nivelul flexorilor** cotului, pumnului și degetelor. S-au administrat două injectări cu **toxina botulinică de tip A**, inițiate la 25 de zile de la AVC, cu **doze ajustate la a doua ședință**, obținându-se o ameliorare funcțională progresivă.

7.2.1.d Studiu de caz 4 – Spasticitate combinată a membrului superior

Pacientă de 37 de ani, în faza subacută post-AVC hemoragic, cu **hemipareză spastică stângă** și spasticitate marcată la nivelul cotului. Inițial dependentă de ajutor

pentru transferuri și mers, a progresat până la **deplasare independentă** cu ajutor tehnic. S-au administrat **două injectări cu BoNT-A** la intervale de 2 și 5 luni, vizând mușchii spastici ai membrului superior. Evoluția a fost favorabilă, cu **creșterea independenței funcționale** și **îmbunătățirea echilibrului postural**.

7.2.2. Studiu observațional extins

- **Participanți**
 - **Designul studiului**

Descrierea studiului a fost detaliată în capitolul precedent al metodologiei cercetării.

- **Participanți**

Selecția pacienților

Selecția pacienților și evoluția lotului analizat sunt descrise în amănunt în capitolul anterior cu privire la metodologia cercetării. Astfel, primul ciclu de tratament a fost compus din 52 de pacienți, întregul grup ducând la final, pana la reevaluarea follow-up, primul ciclu de tratament. În concordanță cu cele menționate în metodologia cercetării, **52 de pacienți care au finalizat primul ciclu de tratament**, iar ulterior, dintre aceștia, **51 de pacienți care au finalizat ciclul al doilea** și **47 care au parcurs integral toate cele trei cicluri terapeutice**.

În concluzie, un număr total de 47 de pacienți au finalizat complet evaluările pre- și post-tratament din cadrul ciclului al treilea, cel final, fiind incluși în *analiza finală* a acestui studiu.

Având în vedere că studiul descris în acest capitol continuă urmărirea și analizarea lotului de pacienți inițiați în primul ciclu de tratament, algoritmul și etapa de selecție a participanților nu a fost necesară în acest capitol.

Astfel, descrierea **selecției participanților**, precum și **criteriile de includere și excludere**, se regăsesc în capitolul anterior, fiind aplicate, în contextul clinic al studiului, **conform metodologiei**, în prealabil primului ciclu de tratament.

Evaluarea și procedura au decurs conform metodologiei descrise la capitolul anterior.

7.3. Rezultate

7.3.1. Rezultatele seriei de cazuri

7.3.1.a Cazul 1 (stadiu cronic): progres funcțional modest;

Pacientul a prezentat un progres funcțional modest: indicele Barthel a crescut de la 65 la 75, scorul Berg de la 14 la 24, scorul FM-UE de la 11 la 15, iar RNLI de la 45 la 59. Scorul ARAT a rămas 0 pe toată durata monitorizării. Durerea neuropată s-a ameliorat doar după a treia injectare cu BoNT-A, indicând un răspuns tardiv la tratament.

7.3.1.b Cazul 2 (stadiu cronic tardiv): răspuns lent favorabil;

Pacienta a prezentat un progres funcțional lent spre moderat: indicele Barthel a crescut de la 85 la 95, scorul Berg de la 45 la 49, ARAT de la 35 la 45, FM-UE de la 33 la 48, iar RNLI de la 76 la 82. Pacienta nu a avut durere inițial și nu au fost raportate efecte adverse post-injectare.

7.3.1.c Cazul 3 (stadiu acut): îmbunătățiri funcționale semnificative;

Pacientul a evidențiat îmbunătățiri funcționale semnificative: indicele Barthel a crescut de la 80 la 100, scorul Berg de la 46 la 54, ARAT de la 42 la 51, RNLI de la 74 la 102 și Walking Index de la 92 la 96. CMSA a arătat progres la funcția brațului (5/7 → 6/7), mâinii (3/7 → 5/7), piciorului (5/7 → 6/7), iar funcția membrului inferior și motorie grosieră au atins scor maxim (7/7).

7.3.1.d Cazul 4 (stadiu subacut): schimbări favorabile semnificative;

Pacienta a înregistrat schimbări favorabile semnificative: indicele Barthel a crescut de la 55 la 95, scorul Berg de la 7 la 50, RNLI de la 40 la 84. CMSA a indicat progres la funcția brațului (4/7 → 6/7), mâinii (2/7 → 5/7), piciorului (5/7 → 6/7), iar funcția membrului inferior și motorie grosieră au atins scor maxim (7/7). Durerea s-a remis complet în trei luni post-injectare, iar mobilitatea și echilibrul s-au îmbunătățit semnificativ.

Răspunsul la tratament a fost mai bun în fazele acută și subacută, cu progrese notabile în funcția motorie, independență și reintegrare, în timp ce în stadiul cronic rezultatele au fost mai modeste, în special privind controlul motor distal, reinsertia socială și ameliorarea durerii.

Tabel 7.1. Rezumatul rezultatelor funcționale ale pacienților din seria de cazuri clinice.

Caz	Stadiul AVC	Indicele Barthel (Inițial → Final)	Scala Berg (Inițial → Final)	ARAT (Inițial → Final)	FM-UE (Inițial → Final)	CMA – CAHAI (Inițial → Final)	RNLI (Inițial → Final)	Reducere a durerii	Diferența medie de doză BoNT-A/mușchi
Caz 1	Cronic	65 → 75	14 → 24	0	11 → 15	N/A	45 → 59	După a treia injecție	i1→i2 ↓~50 U/m i2→i3 ↓~20 U/m
Caz 2	Cronic tardiv	85 → 95	45 → 49	35 → 45	33 → 48	N/A	76 → 82	Fără durere inițială	i1→i2 ↓~30 U/m i2→i3 ↓~20 U/m
Caz 3	Acut	80 → 100	46 → 54	42 → 51	N/A	28/35 → 31/35	74 → 102	Da	i1→i2 ↓~20 U/m i2→i3 ↓~20 U/m
Caz 4	Subacut	55 → 95	7 → 50	N/A	N/A	23/35 → 30/35	40 → 84	Completă în 3 luni	i1→i2 ↓~50 U/m i2→i3 ↓~20 U/m

7.3.2. Rezultatele studiului observațional

Studiul observațional a evidențiat îmbunătățiri funcționale semnificative după cele trei cicluri de tratament cu BoNT-A. Spasticitatea cotului a scăzut marcat în primele două cicluri (~ -28°), cu o reducere mai mică în al treilea ciclu (~ -18°). Controlul motor al cotului a crescut progresiv (+11°, +13°), menținând un progres mai mic în ciclul 3 (+7°). Spasticitatea pumnului a scăzut gradual între cicluri, iar controlul activ al acestuia a crescut în primele două cicluri (+8.5°, +10.8°), cu un progres menținut (+5.7°) ulterior. Mobilitatea pasivă și activă a umărului a prezentat creșteri constante pe parcursul tratamentelor. Rezultatele indică o eficiență mai mare în primele două cicluri și o stabilizare funcțională în al treilea ciclu.

- **Analiza post-hoc** a evidențiat:

Analiza post-hoc a evidențiat diferențe semnificative statistic pentru unghiul de pareză la cot între ciclurile 1–3 și 2–3 ($p < 0.001$). S-au observat îmbunătățiri semnificative ale spasticității la cot și pumn între ciclurile 2–3 și 1–3. Unghiul de pareză la nivelul pumnului nu a prezentat modificări semnificative, iar pROM la nivelul umărului a arătat diferențe semnificative între ciclurile 1–3 și 2–3.

- **Rezumatul analizelor principalelor variabile clinice între ciclurile de tratament**

Rezumatul analizelor principalelor variabile clinice a evidențiat, prin testul Friedman, diferențe semnificative statistic între cicluri pentru unghiul de spasticitate la cot ($\chi^2 = 43,20$, $p < 0,000000001$), unghiul de pareză la cot ($\chi^2 = 42,77$, $p < 0,000000001$),

pROM umăr ($\chi^2 = 29,30$, $p < 0,000001$) și unghiul de spasticitate la pumn ($\chi^2 = 6,83$, $p \approx 0,033$). Unghiul de pareză la pumn nu a prezentat diferențe semnificative ($\chi^2 = 2,08$, $p \approx 0,35$). Comparățiile pereche și corelațiile (Wilcoxon, Spearman) au confirmat îmbunătățiri progresive, mai ales la nivelul cotului și umărului. S-au observat îmbunătățiri semnificative ale unghiului de spasticitate, în ceea ce privește flexorii cotului, conform analizei statistice, la fel și în ceea ce privește unghiul de pareză între ciclurile 2–3 și 1–3 ($p < 0,001$). La nivelul pumnului, s-au înregistrat îmbunătățiri modeste dar semnificative în ceea ce privește spasticitatea între ciclurile 2–3 și 1–3, fără modificări semnificative cu privire la unghiul de pareză. PROM umăr a avut evoluție pozitivă și semnificativă, din punct de vedere statistic, a ciclului 3, în raport cu ciclul 1.

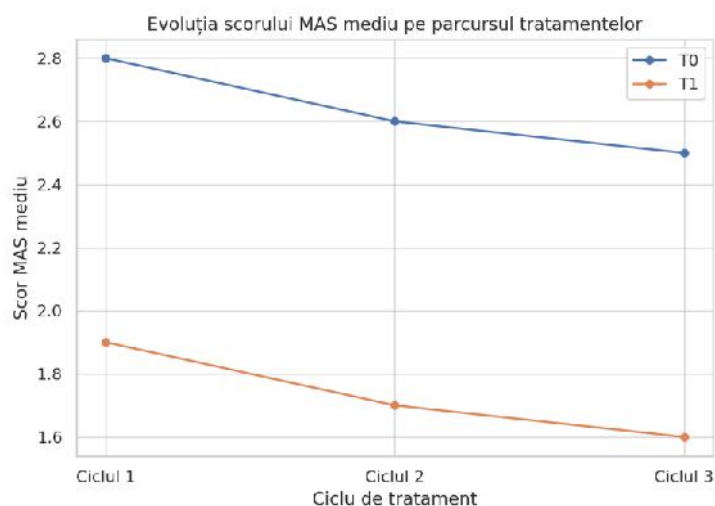


Figura 7.1. Evoluția valorilor medii ale MAS (compozit) la T0 și T1, în cele trei cicluri de tratament.

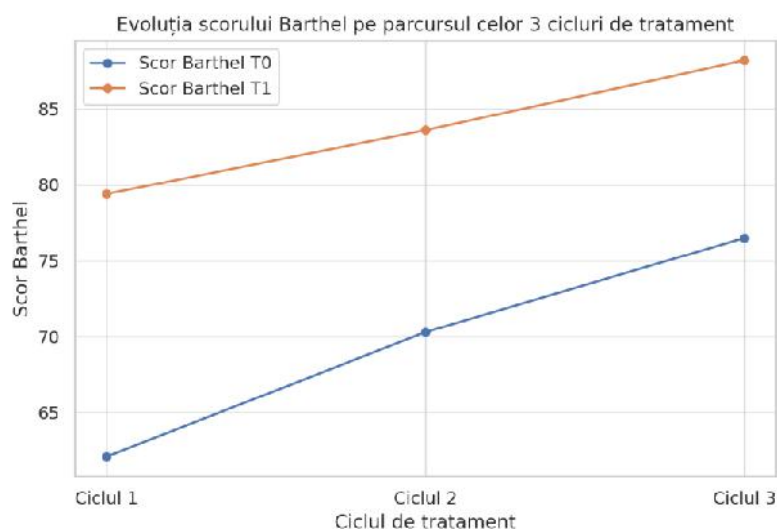


Figura 7.2. Evoluția scorului Barthel pentru la momentele T0 și T1 pentru fiecare ciclu de tratament.

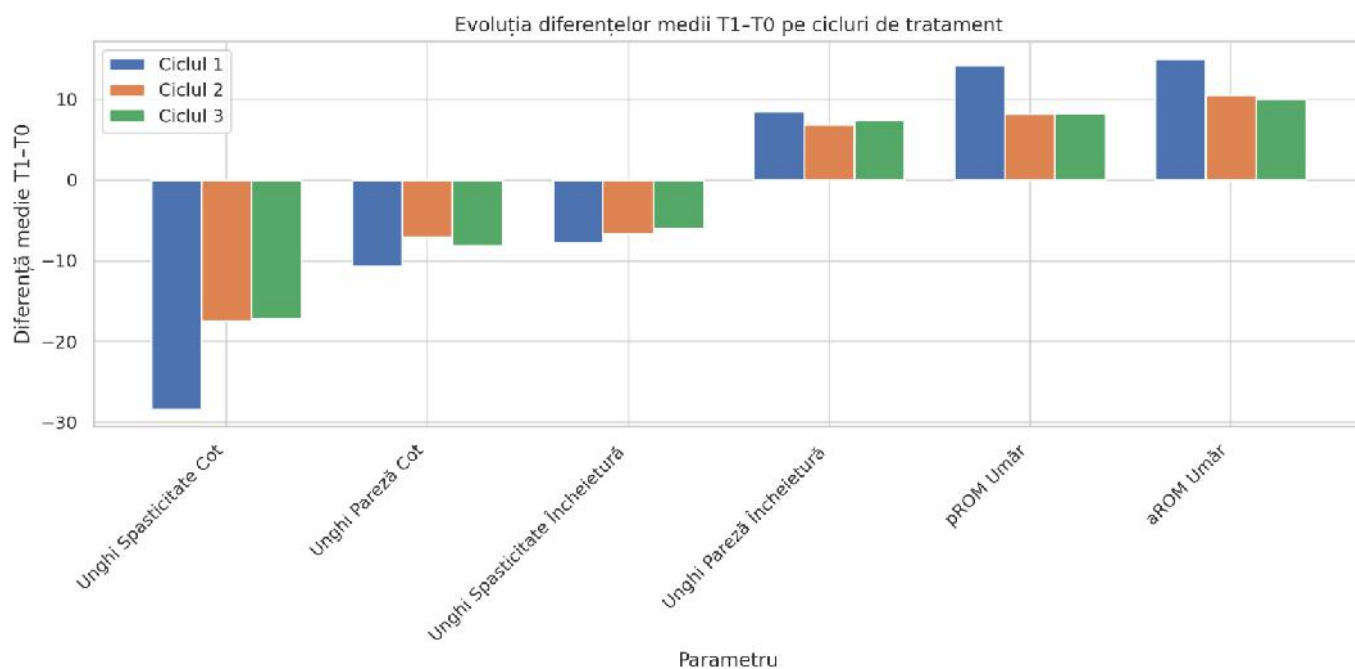


Figura 7.3. Evoluția parametrilor principali de-a lungul celor 3 cicluri de tratament, conform diferențelor mediilor fiecăruia, la momentele T1 și T0.

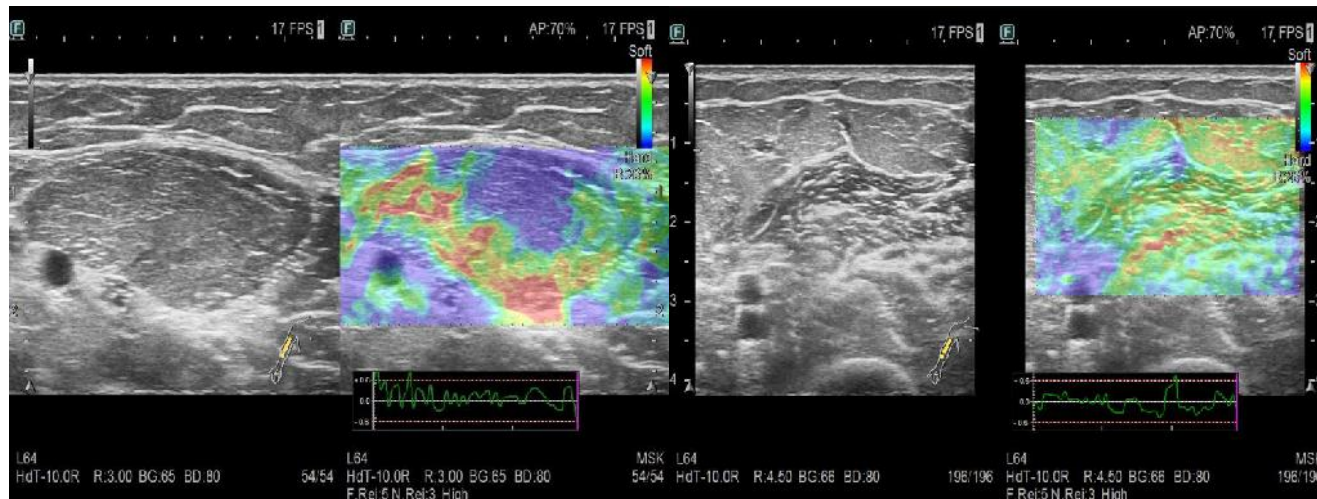


Figura 7.4. Elastograme mușchi spastici: pronator teres spastic (stânga) și biceps brachii (dreapta) (din arhiva personală).

▪ Analiză elastografică – Evoluția pe 3 cicluri de tratament

Analiza elastografică a arătat o reducere semnificativă a rigidității musculare după fiecare dintre cele trei cicluri de tratament cu BoNT-A ($p < 0,01$), cu scăderi consistente la biceps, pronator teres, subscapularis și flexor digitorum superficialis. S-au observat

corelații moderate între strain index și doza de BoNT-A și, pentru FDS, cu timpul de la AVC. În general, nu au fost corelații directe între strain index și MAS. Biceps, pronator teres și subscapularis au prezentat corelații între strain index și MAS ($\rho = 0,49-0,62$) și doza administrată ($r = 0,45-0,85$), iar fiecare mușchi a avut o reducere semnificativă a rigidității post-tratament ($r > 0,93$, $p < 0,001$). La FDS, rigiditatea s-a corelat mai mult cu vechimea AVC, sugerând o legătură cu fibrozarea tardivă, în timp ce la ceilalți mușchi, tonusul actual a fost mai relevant decât cronicitatea AVC.

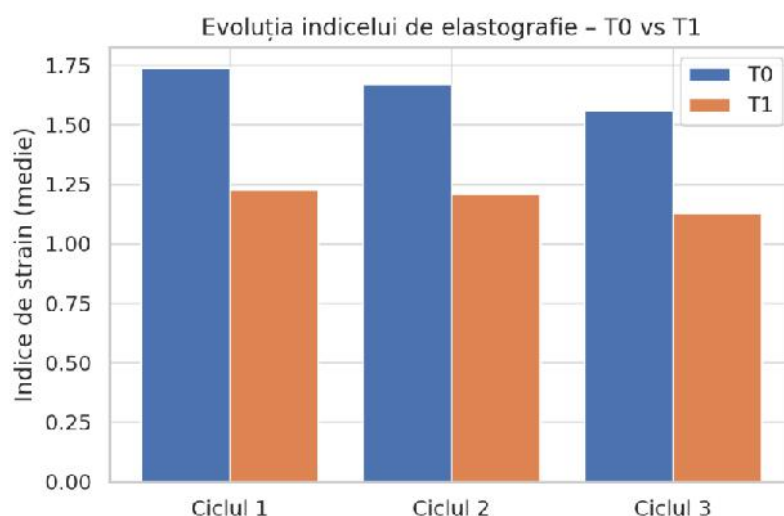


Figura 7.5. Evoluția indicelui de elastografie (SI) la momentul T0 și T1, în decursul celor 3 cicluri de tratament.

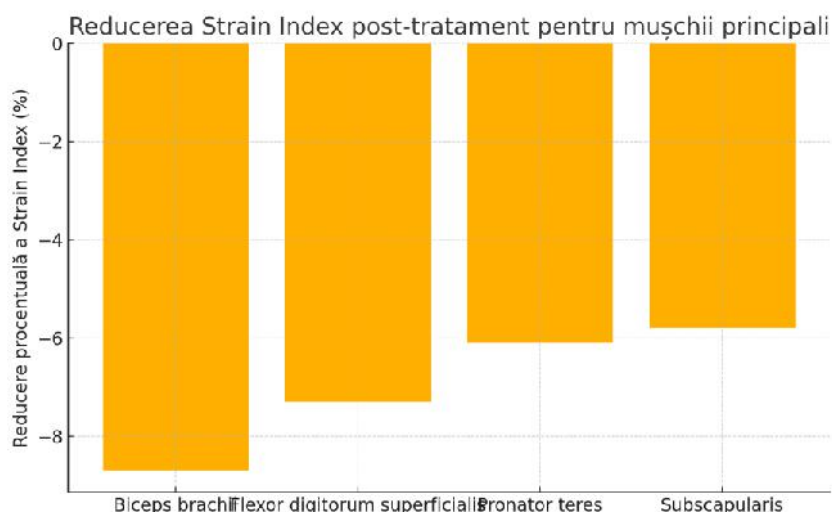


Figura 7.6. Reprezentare grafică a modificării globale a indicelui elastografic de la nivelul mușchilor principali analizați, de-a lungul celor 3 cicluri de tratament.

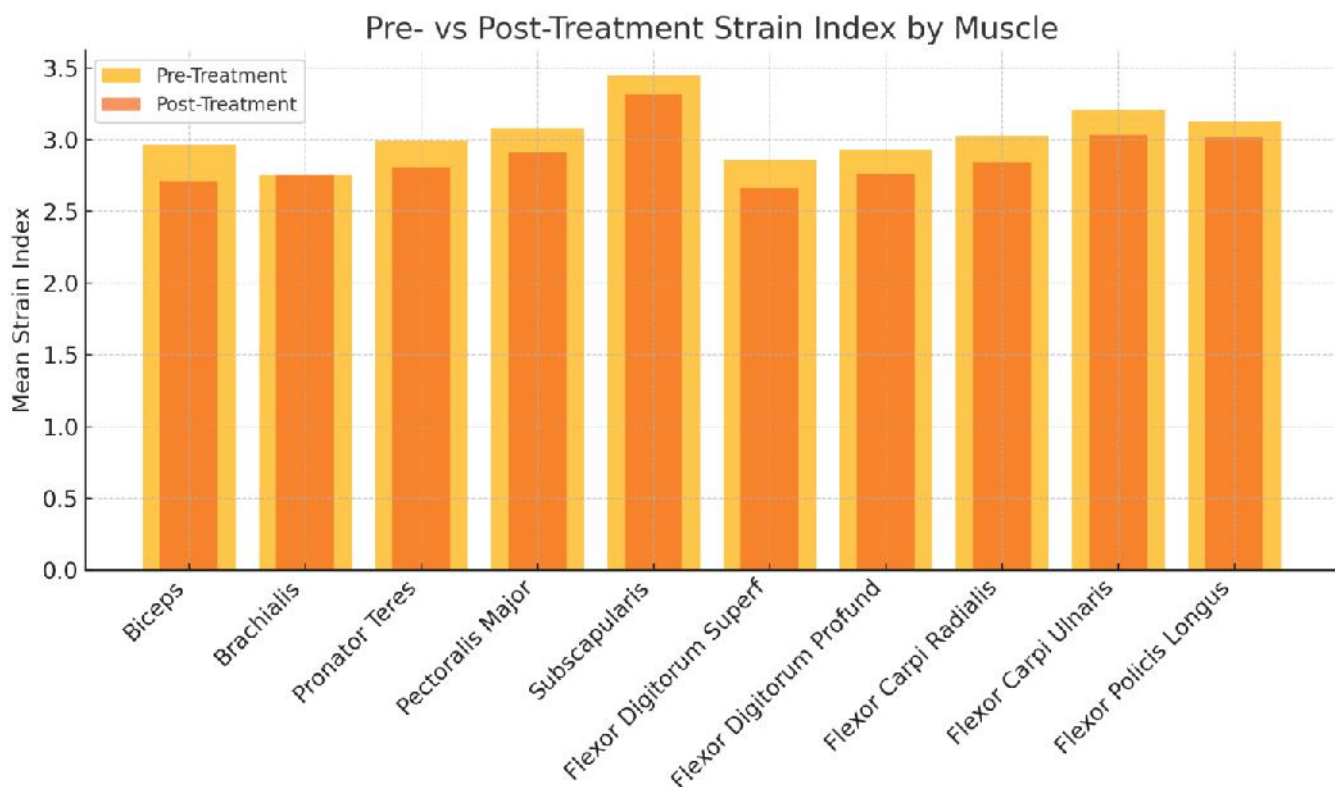


Figura 7.7. Reprezentare grafică a evoluțiilor *valorilor medii* ale indicelui elastografic, înainte (T0) și după (T1) primul ciclu de tratament, pentru toți mușchii analizați.

7.4. Discuții

7.4.1. Tendințe individuale (serie de cazuri)

În cazurile cu spasticitate severă, BoNT-A a contribuit la reducerea hiperactivității musculare și la prevenirea complicațiilor, efectele fiind amplificate de programe de stretching și ortezare (1,37,85). La pacienții cu spasticitate moderată sau ușoară, tratamentul a dus la progrese funcționale notabile, cu doze progresiv mai mici de BoNT-A și intervale mai lungi între injecții (15,86) (87,88). Eficiența a depins de corelarea obiectivelor cu instrumentele clinico-funcționale utilizate (89,90). BoNT-A a avut efecte periferice și neuromodulatorii centrale, facilitând reorganizarea corticală și recalibrarea traseelor motorii (91–93), cu impact atât în stadiile timpurii, cât și în cele cronice. De asemenea, s-a dovedit eficientă în reducerea durerii neuropate post-AVC, inclusiv în formele refractare de durere centrală (92,93).

7.4.2. Validitate statistică (studiul observațional)

7.4.b.1. *Rezumatul analizelor principalelor variabile clinice între ciclurile de tratament*

Analiza principalelor variabile clinice între ciclurile de tratament a evidențiat un progres constant și cumulativ în reducerea spasticității și îmbunătățirea controlului motor la nivelul cotului și al umărului, confirmând eficiența administrării succesive de BoNT-A. La nivelul pumnului, modificările au fost mai modeste, cu o ameliorare semnificativă moderată a unghiului de spasticitate și tendințe de îmbunătățire clinică a unghiului de pareză, chiar în absența semnificației statistice.

7.4.b.2. *Rezultatele celui de-al treilea ciclu de tratament*

Al treilea ciclu de tratament a confirmat efectele terapeutice susținute și cumulative ale administrării de BoNT-A, cu îmbunătățiri evidente ale unghiurilor de spasticitate și pareză la cot și creșteri semnificative ale pROM și aROM la umăr. Rezultatele au indicat atât reducerea tonusului muscular, cât și o mai bună mobilitate activă, în timp ce recuperarea funcției distale a pumnului a rămas mai lentă, subliniind nevoia unor strategii suplimentare pentru optimizarea funcției mâinii.

7.4.b.3. *Sumar al celor trei cicluri de tratament*

Cele trei cicluri de tratament au evidențiat un efect terapeutic progresiv și cumulativ al administrării de BoNT-A, cu îmbunătățiri constante ale parametrilor neuromusculari, în special la nivelul cotului și umărului. Spasticitatea la pumn a răspuns favorabil, în timp ce pareza distală a rămas mai puțin receptivă.

7.4.b.4. *Evoluția scorului Barthel și MAS mediu*

Evoluția scorului Barthel a indicat o creștere semnificativă a independenței funcționale, confirmând beneficiile abordării integrate de reabilitare și injectare BoNT-A asupra activităților zilnice ale pacientului. De asemenea, analiza scorului MAS mediu a evidențiat o scădere progresivă a spasticității pe parcursul ciclurilor de tratament, reflectând un răspuns terapeutic susținut și eficiența cumulativă a intervențiilor.

7.4.b.5. *Analiza post hoc-pentru comparații pereche*

Analiza post-hoc a evidențiat progrese funcționale semnificative între ciclurile de tratament, în special la nivelul cotului, unde unghiurile de spasticitate și pareză au înregistrat îmbunătățiri marcate în timp. La nivelul pumnului, spasticitatea a răspuns favorabil tratamentului, în timp ce recuperarea controlului motor activ a fost mai lentă.

7.4.b.6. *Analiză extinsă – Evoluția indicelui de elastografie (T0 vs T1)*

Analiza indicelui elastografic (Strain Index) a demonstrat o reducere semnificativă și constantă a rigidității musculare după fiecare dintre cele trei cicluri de tratament cu BoNT-A ($p < 0.01$), confirmând eficiența cumulativă a intervenției. Cele mai mari reduceri procentuale au fost observate la biceps brachii, urmat de flexor digitorum superficialis și pronator teres.

Analiza pe grupe musculare a evidențiat corelații semnificative între indicele de rigiditate (strain index) și parametrii clinici, în special scorul MAS și doza de toxină botulinică de tip A (BoNT-A). Biceps brachii, pronator teres și subscapularis au arătat corelații consistente între strain index și scorul MAS ($\rho = 0,49-0,62$), precum și cu doza administrată ($r = 0,45-0,85$), susținând relevanța evaluării elastografice în planificarea tratamentului. Fiecare mușchi a demonstrat o reducere semnificativă a rigidității post-tratament ($r > 0,93, p < 0,001$).

În cazul flexor digitorum superficialis, rigiditatea s-a corelat mai degrabă cu vechimea AVC decât cu scorul MAS, sugerând un posibil rol în dezvoltarea fibrozării tardive. Lipsa unei corelații între strain index și cronicitate în ceilalți mușchi sugerează că tonusul funcțional actual este mai relevant decât durata post-AVC pentru răspunsul la tratament.

Analiza elastografică a indicat o reducere semnificativă, progresivă și susținută a rigidității musculare pe parcursul celor trei cicluri de tratament cu BoNT-A, confirmând eficiența cumulativă a intervenției. Eficiența terapeutică s-a menținut în timp, iar elastografia s-a dovedit un instrument valoros de monitorizare obiectivă a răspunsului la tratament. Evoluțiile elastografice au fost în concordanță cu îmbunătățirile clinice observate (MAS, aROM, pROM), iar doza de toxină a prezentat frecvent corelații cu Strain Index. Cronicitatea AVC a avut o influență limitată asupra rigidității musculare.

7.4.b.7. *Gestionarea datelor lipsă și a pierderii de pacienți*

Gestionarea datelor lipsă a reflectat provocările practice ale studiilor de lungă durată în neurorabilitare, fiind cauzată de abandonul pacienților în cursul tratamentului. Analizele statistice au utilizat eliminarea pe perechi pentru a maximiza folosirea datelor disponibile, iar numărul de observații valide a fost raportat pentru fiecare analiză, asigurând transparență și rigurozitate în interpretarea rezultatelor.

Elastografia de tip strain a confirmat valoarea indicelui elastografic (SI) ca parametru obiectiv pentru evaluarea rigidității musculare și monitorizarea eficienței terapiei cu toxină botulinică tip A. Reducerea semnificativă a SI a evidențiat scăderea rigidității tisulare, iar corelațiile cu dozajul și cronicitatea AVC sugerează utilitatea acestei metode imagistice ca instrument complementar în optimizarea tratamentului.

7.5. Concluzii parțiale

7.5.a. Serie de cazuri

Tratamentul cu toxina botulinică în funcție de stadiul evolutiv a demonstrat eficiență în toate etapele recuperării post-AVC, cu beneficii maxime în fazele acută și subacută. În aceste stadii, BoNT-A a contribuit semnificativ la reducerea precoce a spasticității, prevenirea retracțiilor și stimularea recuperării motorii. În faza cronică, rolul său a fost esențial în menținerea funcționalității și prevenirea complicațiilor musculoscheletale.

Rezultatele celor patru cazuri analizate au confirmat beneficiile unei abordări personalizate: pacienții în stadii incipiente au avut progrese funcționale notabile, iar cei în stadii cronice au înregistrat ameliorări moderate, dar relevante clinic. Instrumentele de evaluare validate (Barthel, FM-UE, ARAT, RNLI etc.) au fost cruciale pentru ghidarea intervențiilor.

BoNT-A se dovedește eficientă pe tot parcursul reabilitării post-AVC, cu condiția unei integrări într-un program multidisciplinar și a unui management adaptat stadiului de recuperare.

7.5.b. Studiu extins longitudinal observațional

Studiul a confirmat eficacitatea tratamentului cu toxină botulinică de tip A (BoNT-A) în reducerea spasticității post-AVC, cu efecte progresive și susținute pe parcursul a trei

cicluri de tratament. Rezultatele au arătat că îmbunătățirile cele mai consistente au fost obținute în etapele acute și subacute ale AVC, când neuroplasticitatea este activă.

Elastografia de tip strain s-a dovedit un instrument valoros pentru evaluarea obiectivă a rigidității musculare, inclusiv în mușchii profunzi. Indicele de deformare (Strain Index) a prezentat corelații semnificative cu doza de BoNT-A și cu răspunsul muscular, susținând utilizarea sa în ghidarea tratamentului. Spre deosebire de scorurile clinice subiective, elastografia a oferit date cantitative utile pentru personalizarea intervenției.

S-a observat o corelație clară între reducerea spasticității și creșterea funcției motorii active, în special la articulațiile cotului și umărului, indicând conversia tonusului excesiv în mobilitate funcțională. Integrarea tratamentului BoNT-A în programe multidisciplinare, alături de monitorizare imagistică, susține dezvoltarea unor protocoale eficiente și personalizate pentru reabilitarea post-AVC.

Elastografia de tip strain a confirmat reducerea semnificativă a rigidității musculare post-tratament, indicând eficiența biologică a toxinei botulinice de tip A (BoNT-A).

Indicele de deformare s-a corelat semnificativ cu scorul MAS și doza de BoNT-A în cazul mușchilor biceps brachii, pronator teres și subscapularis, dar nu și cu vechimea AVC. Pentru flexor digitorum superficialis, rigiditatea s-a corelat cu doza și cronicitatea, dar nu cu MAS. Răspunsul la tratament a fost semnificativ în toți mușchii analizați ($r > 0,93$), susținând utilitatea elastografiei ca instrument obiectiv complementar în evaluarea și personalizarea tratamentului spasticității post-AVC.

8. Concluzii generale și contribuții personale

8.1. Concluzii generale

Metodologia a susținut o abordare personalizată și integrativă în tratamentul spasticității post-AVC, prin:

- stadializarea pacientului (acut–cronic tardiv);
- evaluarea funcționalității globale și segmentare (scale clinice și scoruri imagistice);
- integrarea **inputului pacientului** (GAS, RNLI);
- utilizarea **elastografiei strain** și **mappingului muscular** ca elemente de ghidaj în dozarea BoNT-A și în localizarea optimizată a punctelor de injectare;
- lipsa grupului control justificată etic și clinic;
- design longitudinal, în care fiecare pacient a funcționat ca propriul control în ciclurile următoare.

Prezenta cercetare a urmărit o abordare integrată, clinică și paraclinică, a tratamentului spasticității membrelor superioare post-AVC cu BoNT-A. Prin monitorizarea longitudinală a pacienților pe parcursul a trei cicluri terapeutice consecutive și integrarea unor metode obiective de evaluare imagistică (elastografie de tip strain), studiul a evidențiat o serie de concluzii relevante din punct de vedere științific și clinic:

1. Administrarea repetată de BoNT-A determină o reducere semnificativă și progresivă a spasticității musculare, cu efecte cumulative de la un ciclu la altul.
2. Eficiența maximă a intervenției a fost observată în faza subacută post-AVC, în care răspunsul la tratament este susținut de un grad mai mare de plasticitate neuronală.
3. Strain Index s-a dovedit a fi un marker sensibil, reproductibil și non-invaziv al modificărilor mecanice musculare post-tratament, corelând semnificativ cu doza de toxină administrată și cu scorurile clinice funcționale.

4. S-a confirmat că reducerea tonusului muscular (spasticitate) este corelată direct cu îmbunătățirea controlului motor activ, susținând interdependența dintre tonusul reflex și mișcarea voluntară.
5. Mușchii profunzi (precum SSc, FDP) răspund eficient la BoNT-A și pot fi evaluați cu succes prin elastografie, susținând extinderea utilizării acestei metode în reabilitarea neuromotorie.
6. Numărul anterior de injectări și diferența FIM între externare și internare au demonstrat o asociere pozitivă semnificativă cu îmbunătățirea scorului GAS-T, susținând ipoteza unui efect cumulativ al tratamentului și beneficiile intervențiilor secvențiale. În schimb, utilizarea adjuvanților post-injectare, precum ortezele, s-a corelat cu o ameliorare mai redusă a scorului GAS-T; acest aspect poate reflecta nu doar influența strategiei terapeutice, ci și faptul că acești pacienți prezentau inițial un deficit funcțional mai sever, care a impus recurgerea la mijloace suplimentare de susținere.
7. Brachialis, ca flexor principal al cotului, reprezintă o opțiune mai eficientă, necesitând doze mai reduse de BoNT-A pentru obținerea unui efect terapeutic similar cu al bicepsului, iar asocierea injectării brachialis cu brachioradialis poate beneficia suplimentare, mai ales la pacienții cu spasticitate severă caracterizată prin flexie și pronație accentuate.
8. Datele studiului sugerează că strategia de injectare care vizează brachialis, asociată sau nu cu brachioradialis, poate oferi un echilibru optim între eficiența clinică și minimizarea dozei totale de toxină botulinică, contribuind la creșterea siguranței și la economizarea resurselor terapeutice.
9. Combinația brachialis-brachioradialis aduce beneficii funcționale suplimentare, în special prin îmbunătățirea supinației și a mișcării active.
10. Grupul brachialis plus brachioradialis a înregistrat cea mai mare creștere a supinației active, comparativ cu biceps brachii.
11. De asemenea, s-a observat o tendință de diferență în doza necesară pentru pronator teres, cu cele mai mari doze în grupul biceps brachii și cele mai mici în grupul brachialis plus brachioradialis, posibil reflectând impactul selecției musculare asupra echilibrului funcțional al supinației și pronației.

12. Analiza corelațiilor dintre durata de la debutul AVC și parametrii clinici a evidențiat un răspuns diferențiat în funcție de mușchiul țintă, cu eficiență superioară a combinației brachialis plus brachioradialis în reducerea spasticității și îmbunătățirea supinației active, în timp ce grupul brachialis s-a asociat cu cele mai bune rezultate pentru extensia activă, în timp ce grupul biceps brachii a demonstrat un progres limitat în ceea ce privește supinația în raport cu creșterea timpului de la debutul AVC.
13. Rezultatele indică faptul că includerea evaluărilor imagistice și funcționale în algoritmi terapeutici poate duce la o personalizare superioară a tratamentului, optimizând atât selecția mușchilor țintă, cât și dozelor de BoNT-A.
14. Tratamentul cu BoNT-A, însoțit de un program activ de reabilitare, permite valorificarea unei ferestre terapeutice favorabile, în care pacientul poate beneficia de exersare neuromotorie optimizată.
15. Rezultatele indică o ameliorare semnificativă a funcției motorii, în special în etapele acute și subacute, unde neuroplasticitatea este activă.
16. În fazele cronice, BoNT-A contribuie la menținerea funcționalității și prevenirea complicațiilor musculoscheletale.
17. Corelațiile pozitive între ameliorarea spasticității și creșterea controlului motor activ susțin utilitatea sa în facilitarea reînvățării motorii.
18. Integrarea metodelor obiective de evaluare, în special elastografia de tip strain, a oferit date cantitative valoroase despre rigiditatea musculară, completând evaluările clinice clasice. Strain Index s-a corelat cu doza de BoNT-A și a permis o selecție mai precisă a mușchilor țintă, susținând personalizarea terapiei.
19. Importanța tratamentului ghidat funcțional, cu protocoale ciclice adaptate și susținut de reabilitare multidisciplinară, a fost subliniată pe tot parcursul cercetării.
20. Rezultatele susțin utilizarea BoNT-A ca parte integrantă a strategiilor terapeutice multimodale, în care evaluarea imagistică, dozarea corectă și planificarea individualizată joacă un rol esențial în optimizarea reabilitării post-AVC.
21. BoNT-A s-a dovedit eficientă în reducerea spasticității și în susținerea recuperării funcționale a membrului superior post-AVC, cu beneficii documentate clinic și biomecanic. Eficiența sa a fost demonstrată atât în studii clinice observaționale, cât și în serii de cazuri, acoperind toate etapele evolutive – de la faza acută la cea cronică.

Aceste concluzii susțin valoarea aplicativă a unui protocol integrat și argumentează pentru includerea elastografiei ca instrument de monitorizare standardizat în practica clinică.

8.2. Contribuții personale

1. Dezvoltarea unui protocol de evaluare integrat

Am elaborat și implementat un protocol clinic combinat, care integrează evaluarea funcțională standardizată (MAS, Tardieu, CMSA, Barthel, ARAT, FM-UE etc.) cu evaluarea imagistică biomecanică (elastografie strain) pentru cuantificarea hipertoniilor musculare în spasticitatea post-AVC la nivelul membrului superior. Această abordare a permis o caracterizare mai precisă a profilului muscular și a răspunsului terapeutic individual.

2. Monitorizarea longitudinală prin elastografie a grupelor musculare în spasticitatea post-AVC: bazele unui prototip de evaluare imagistică în cicluri de reabilitare succesive, în cadrul unui program individualizat de reabilitare medicală

Am utilizat în mod original elastografia de tip strain într-un studiu longitudinal, pe parcursul a trei cicluri succesive de tratament cu BoNT-A, demonstrând valoarea sa în monitorizarea obiectivă a evoluției răspunsului tisular la tratament, inclusiv în mușchi profunzi sau dificil accesibili clinic.

3. Corelarea datelor biomecanice cu doza de BoNT-A și cronicitatea AVC

Am investigat relațiile dintre Strain I, scorurile clinice, doza de BoNT-A și timpul scurs de la AVC, identificând modele musculare distincte de răspuns terapeutic și oferind o bază obiectivă pentru personalizarea dozajului în funcție de rigiditatea reală a mușchiului.

4. Documentarea diferențiată a răspunsului terapeutic în funcție de stadiul recuperării post-AVC

În cadrul unei serii de patru cazuri clinice, am demonstrat diferențele de răspuns la tratament în funcție de stadiul (acut, subacut, cronic), gradul de afectare motorie și potențialul funcțional rezidual, susținând importanța unui management diferențiat, etapizat și centrat pe pacient.

Rezultatele obținute au fundamentat un model de intervenție terapeutică multimodală, în care BoNT-A este corelată cu obiective funcționale, ghidaj imagistic, programe de reabilitare și planificare ciclică, cu potențial de aplicabilitate clinică extinsă.

5. Integrarea mapping-ului anatomic și a elastografiei în ghidarea injecțiilor cu toxină botulinică

În cadrul acestui studiu, injecțiile cu toxină botulinică au fost realizate inițial pe baza mapping-ului anatomic, utilizând punctele țintă validate prin disecție anatomică, colorare Sihler și date EMG. Începând cu al doilea ciclu de injectare, strategia a fost optimizată prin integrarea elastografiei de tip strain în procesul de ghidaj.

Astfel, s-au selectat preferențial zonele musculare care prezentau pe imaginea elastografică o rigiditate mai redusă (codate cromatic galben, portocaliu sau roșu), corespunzătoare unui țesut muscular cu proprietăți biomecanice mai favorabile răspunsului la toxină.

6. Prin combinarea mapping-ului anatomic cu evaluarea biomecanică în timp real oferită de elastografie, această strategie poate fi considerată o contribuție originală, cu potențial de a optimiza eficiența tratamentului și de a reduce consumul de toxină botulinică în tratamentul spasticității. De asemenea, modificările elastografice observate post-injectare au prezentat o bună corelație cu evoluția scorurilor clinice (ex. MAS, Tardieu), oferind un indicator suplimentar obiectiv al eficienței terapeutice.

Bibliografie

1. Sommerfeld, D. L., et al. Spasticity after stroke: an overview. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 2004. In.
2. Watkins, C. L., et al. The impact of arm spasticity on disability after stroke. *Clinical Rehabilitation*, 2002. In.
3. Lundström, E., Terént, A., Lindmark, B., & Axelsson, T. P. (2008). Prevalence of arm pain after stroke in relation to different definitions of spasticity. *J Rehabil Med* 403 202-207.
4. Hackett, M. L., Hodgkinson, S. C., Anderson, C. S., & ASSIST Study Group. (2005). Health-related quality of life 3 months after stroke: results from the Australian Stroke Surveillance Study (ASSIST). *Stroke* 3610 2206-2211.
5. Schinwelski MJ, Sitek EJ, Wąż P, Sławek JW. Prevalence and predictors of post-stroke spasticity and its impact on daily living and quality of life. *Neurol Neurochir Pol* 2019536449-457 Doi 105603PJNNSa20190067 Epub 2019 Dec 17 PMID 31845749.
6. Li S, Francisco GE, Rymer WZ. A New Definition of Poststroke Spasticity and the Interference of Spasticity With Motor Recovery From Acute to Chronic Stages. *Neurorehabil Neural Repair* 2021 Jul357601-610 Doi 10117715459683211011214 Epub 2021 May 12 PMID 33978513.
7. World Stroke Organization. About Stroke. Available at: <https://www.world-stroke.org/about-stroke> (Accessed: 29 Jan 2025).
8. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve* 2005;31:552-71. In.
9. Dietz V, Berger W. Normal and impaired regulation of muscle stiffness in gait: a new hypothesis about muscle hypertonia. *Exp Neurol* 1983 Mar793680-7 Doi 1010160014-48868390032-8 PMID 6825758.
10. Galiana L, Fung J, Kearney R. Identification of intrinsic and reflex ankle stiffness components in stroke patients. *Exp Brain Res* 2005 Sep1654422-34 Doi 101007s00221-005-2320-Z Epub 2005 Jul 1 PMID 15991034.
11. Vattanasilp W, Ada L, Crosbie J. Contribution of thixotropy, spasticity, and contracture to ankle stiffness after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 Jul69134-9 Doi 101136jnnp69134 PMID 10864601 PMCID PMC1737004.
12. Malhotra S, Cousins E, Ward A, Day C, Jones P, Roffe C, Pandyan A. An investigation into the agreement between clinical, biomechanical and neurophysiological measures of spasticity. *Clin Rehabil* 2008 Dec22121105-15 Doi 1011770269215508095089 PMID 19052249.
13. O'Dwyer NJ, Ada L. Reflex hyperexcitability and muscle contracture in relation to spastic hypertonia. *Curr Opin Neurol*. 1996 Dec;9(6):451-5. doi: 10.1097/00019052-199612000-00010. PMID: 9007404. *Curr Opin Neurol* 1996 Dec96451-5 Doi 10109700019052-199612000-00010 PMID 9007404.
14. Trompetto, C.; Marinelli, L.; Mori, L.; Bragazzi, N.; Maggi, G.; Cotellessa, F.; Puce, L.; Vestito, L.; Molteni, F.; Gasperini, G.; et al. Increasing the Passive Range of Joint Motion in Stroke Patients Using Botulinum Toxin: The Role of Pain Relief. *Toxins* 2023, 15, 335. <https://doi.org/10.3390/toxins15050335>.

15. Brainin M, Norrving B, Sunnerhagen KS, Goldstein LB, Cramer SC, Donnan GA, Duncan PW, Francisco G, Good D, Graham G, Kissela BM, Olver J, Ward A, Wissel J, Zorowitz R; International PSS Disability Study Group. Poststroke chronic disease management: towards improved identification and interventions for poststroke spasticity-related complications. *Int J Stroke*. 2011 Feb;6(1):42-6. doi: 10.1111/j.1747-4949.2010.00539.x. *Int J Stroke* 2011 Feb;6(1):42-6 Doi 101111j1747-4949201000539x.
16. Nelson CM, Murray WM, Dewald JPA. Motor Impairment-Related Alterations in Biceps and Triceps Brachii Fascicle Lengths in Chronic Hemiparetic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2018 Sep;32:799-809 Doi 1011771545968318792618 Epub 2018 Aug 23 PMID 30136897 PMCID PMC6296776.
17. Andringa A, van de Port I, van Wegen E, Ket J, Meskers C, Kwakkel G. Effectiveness of Botulinum Toxin Treatment for Upper Limb Spasticity Poststroke Over Different ICF Domains: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2019 Sep;100:1703-1725 Doi 101016japmr201901016 Epub 2019 Feb 21 PMID 30796921.
18. Hara, T.; Momosaki, R.; Niimi, M.; Yamada, N.; Hara, H.; Abo, M. Botulinum Toxin Therapy Combined with Rehabilitation for Stroke: A Systematic Review of Effect on Motor Function. *Toxins* 2019 11 707 <https://doi.org/10.3390/toxins11120707>.
19. Esquenazi, A., Albanese, A., Chancellor, M. B., Elovic, E., Segal, K. R., & Simpson, D. M. (2017). Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxins for the treatment of adult spasticity. *PMR* 93S2 S41-S120.
20. Simpson, D. M., et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity. *Neurology*, 2008. In.
21. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurol* 1996; 46: 1306–1310.
22. Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm Vienna* 2008;115:4559-65 Doi 101007s00702-007-0728-2 Epub 2007 Apr 26 PMID 17458494.
23. Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med* 1997 Spring;40:3317-27 Doi 101353pbm19970032 PMID 9167258.
24. Erbguth FJ. Historical notes on botulism, *Clostridium botulinum*, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Mov Disord* 2004 Mar;19 Suppl 8S2-6 Doi 101002mds20003 PMID 15027048.
25. Schantz EJ. Some chemical and physical properties of *Clostridium botulinum* toxins in culture. *Jpn J Microbiol* 1967 Dec;11:4380-3 Doi 101111j1348-04211967tb00361x PMID 4872434.
26. Nigam PK, Nigam A. Botulinum toxin. *Indian J Dermatol* 2010;55:18-14 Doi 1041030019-515460343 PMID 20418969 PMCID PMC2856357.
27. Scott, Alan B., Dennis Honeychurch, and Mitchell F. Brin. Early development history of Botox (onabotulinumtoxinA). *Med* 2023;102(3):E32371.
28. Baron, E. J., & Finegold, S. M. (1990). *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. 8th Ed Mosby.

29. Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Luquez C. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021 May 77021-30 Doi 1015585mmwrrr7002a1 PMID 33956777 PMCID PMC8112830.
30. Agarwal R, Schmidt JJ, Stafford RG, Swaminathan S. Agarwal R, Schmidt JJ, Stafford RG, Swaminathan S. Mode of VAMP substrate recognition and inhibition of Clostridium botulinum neurotoxin F. *Nat Struct Mol Biol* 2009 Jul167789-94 Doi 101038nsmb1626 Epub 2009 Jun 21 PMID 19543288.
31. Walker TJ, Dayan SH. Comparison and overview of currently available neurotoxins. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014 Feb7231-9 PMID 24587850 PMCID PMC3935649.
32. Ayoub, N. Botulinum Toxin Therapy: A Comprehensive Review on Clinical and Pharmacological Insights. *J Clin Med* 2025 14 2021 <https://doi.org/10.3390/jcm14062021>.
33. Carter AT, Peck MW. Genomes, neurotoxins and biology of Clostridium botulinum Group I and Group II. *Res Microbiol* 2015 May1664303-17 Doi 101016jresmic201410010 Epub 2014 Nov 4 PMID 25445012 PMCID PMC4430135.
34. Pellett, Sabine. Pathogenesis of Clostridium botulinum in Humans. *Hum Emerg Re-emerging Infect Viral Parasit Infect* 2015 821-839.
35. Brin MF, Burstein R. Botox (onabotulinumtoxinA) mechanism of action. *Med Baltim* 2023 Jul 1102S1e32372 Doi 101097MD00000000000032372 PMID 37499078 PMCID PMC10374191.
36. Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr* 2005 Mar631180-5 Doi 101590s0004-282x2005000100035 Epub 2005 Apr 13 PMID 15830090.
37. Bakheit, A. M. (2006). Long-term effects of botulinum toxin on upper limb spasticity in patients with stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 771 117-118.
38. Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J Physiol* 1949 Aug1091-210-24 Doi 101113jphysiol1949sp004364.
39. Dressler D, Altavista MC, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chung TM, Colosimo C, Fheodoroff K, Garcia-Ruiz PJ, Jeon B, Jin L, Kanovsky P, Milanov I, Micheli F, Orlova O, Pandey S, Pirtosek Z, Relja M, Rosales R, Sagástegui-Rodríguez JA, Shahidi GA, Timerbaeva S, Wan X, Walter U, Saberi FA. Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *J Neural Transm Vienna* 2021 Mar1283321-335 Doi 101007s00702-021-02312-4 Epub 2021 Feb 26 PMID 33635442 PMCID PMC7969540.
40. Li L, Tong KY, Hu XL, Hung LK, Koo TTK. Incorporating ultrasound-measured musculotendon parameters to subject-specific EMG-driven model to simulate voluntary elbow flexion for persons after stroke. *Clin Biomech Bristol Avon.* 2009;24(1):101–9.
41. Gao J, Rubin JM, Chen J, O'Dell M. Ultrasound Elastography to Assess Botulinum Toxin A Treatment for Post-stroke Spasticity: A Feasibility Study. *Ultrasound Med Biol.* 2019;45(5):1094–102.
42. Askin A, Kalayci OT, Bayram KB, Tosun A, Demirdal US, Atar E, et al. Strain sonoelastographic evaluation of biceps muscle intrinsic stiffness after botulinum toxin-A injection. *Top Stroke Rehabil.* 2017;24(1):12–7.

43. Galvao S, de Oliveira LF, de Lima R, Xerez D, Menegaldo LL. Shear wave elastography of the brachioradialis spastic muscle and its correlations with biceps brachialis and clinical scales. *Clin Biomech Bristol Avon*. 2022;97(8611877, dgl):105687.
44. Wu CH, Ho YC, Hsiao MY, Chen WS, Wang TG. Evaluation of Post-Stroke Spastic Muscle Stiffness Using Shear Wave Ultrasound Elastography.
45. Zúñiga LDO, López CAG, González ER. Ultrasound Elastography in the Assessment of the Stiffness of Spastic Muscles: A Systematic Review. *Ultrasound Med Biol* 2021 Jun4761448-1464 Doi 101016jultasmedbio202101031 Epub 2021 Mar 8 PMID 33707090.
46. Doyère, L.M.F. Memoire sur les Tardigrades. *Ann Sci Nat Zool II* 1840 14 269–362.
47. Quatrefages de Bréau, J.L.A. De Mémoire sur l'Eolidine paradoxale (Eolidina paradoxum Nob.). *Ann. Sci. Nat. Zool. S. II* 1843, 19, 274–312. *Ann Sci Nat Zool II* 1843 19 274–312.
48. Krause, W. Über die Endigung der Muskelnerven. Zweiter Artik Zeitsch Ration Med 1863 20 1–18.
49. Rudolf R, Khan MM, Witzemann V. Motor Endplate-Anatomical, Functional, and Molecular Concepts in the Historical Perspective. *Cells* 2019 Apr 2785387 Doi 103390cells8050387 PMID 31035624 PMCID PMC6562597.
50. Modla S, Mendonca J, Czymmek KJ, Akins RE. Identification of neuromuscular junctions by correlative confocal and transmission electron microscopy. *J Neurosci Methods* 2010 Aug 301912158-65 Doi 101016jjneumeth201006015 Epub 2010 Jun 25 PMID 20600319 PMCID PMC3144377.
51. Karthikeyan S, Asakura Y, Verma M, Asakura A. Tissue Clearing and Confocal Microscopic Imaging for Skeletal Muscle. *Methods Mol Biol* 20232640453-462 Doi 101007978-1-0716-3036-531 PMID 36995613.
52. Karthikeyan S, Asakura Y, Verma M, Asakura A. Protocol for the three-dimensional analysis of rodent skeletal muscle. *STAR Protoc* 2025 Mar 2161103549 Doi 101016jxpro2024103549 Epub 2025 Jan 10 PMID 39798097 PMCID PMC11969406.
53. Murach KA, Dungan CM, Kosmac K, Voigt TB, Tourville TW, Miller MS, Bamman MM, Peterson CA, Toth MJ. Fiber typing human skeletal muscle with fluorescent immunohistochemistry. *J Appl Physiol* 1985 2019 Dec 112761632-1639 Doi 101152japplphysiol006242019 Epub 2019 Nov 7 PMID 31697594 PMCID PMC6957370.
54. Ertürk, A., Becker, K., Jährling, N. et al. Three-dimensional imaging of solvent-cleared organs using 3DISCO. *Nat Protoc* 7 1983–1995 2012 <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.119>.
55. Xie T, Xu G, Liu Y, Quade B, Lin W, Bai XC. Structural insights into the assembly of the agrin/LRP4/MuSK signaling complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2023 Jun 612023e2300453120 Doi 101073pnas2300453120 Epub 2023 May 30 PMID 37252960 PMCID PMC10266037.
56. Barik A, Lu Y, Sathiyamurthy A, Bowman A, Shen C, Li L, Xiong WC, Mei L. LRP4 is critical for neuromuscular junction maintenance. *J Neurosci* 2014 Oct 15344213892-905 Doi 101523JNEUROSCI1733-142014 Erratum *J Neurosci* 2015 May 1335197655 PMID 25319686 PMCID PMC4198535.
57. Lindstrom J, Cooper J, Tzartos S. Acetylcholine receptors from Torpedo and Electrophorus have similar subunit structures. *Biochem J* 1980 Apr 11971454-8 Doi 101021bi00548a029 PMID 7388004.

58. Golgi, C. Sui Nervi dei Tendini. Mem Accad Sci Torino Ser II 1880 32 359–385.
59. Wang C, Yue F, Kuang S. Muscle Histology Characterization Using H&E Staining and Muscle Fiber Type Classification Using Immunofluorescence Staining. *Bio Protoc* 2017 May 20710e2279 Doi 1021769BioProtoc2279 PMID 28752107 PMCID PMC5526362.
60. Schweizer H, Kaupenjohann H. A silver impregnation method for motor and sensory nerves and their endings in formalin-fixed mammalian muscles. *J Neurosci Methods* 1988 Aug25145-8 Doi 1010160165-02708890118-5 PMID 2975737.
61. FAN J, HUNTER R. Langerhans cells and the modified technic of gold impregnation by Ferreira-Marques. *J Invest Dermatol* 1958 Aug312115-21 Doi 101038jid195890 PMID 13563956.
62. Ye JF, Lee JH, An XC, Lin CH, Yue B, Han SH. Anatomic localization of motor entry points and accurate regions for botulinum toxin injection in the flexor digitorum superficialis. *Surg Radiol Anat* 2011 Sep337601-7 Doi 101007s00276-011-0779-9 Epub 2011 Jan 22 PMID 21258930.
63. Yin X, Yu T, Chen B, Xu J, Chen W, Qi Y, Zhang P, Li Y, Kou Y, Ma Y, Han N, Wan P, Luo Q, Zhu D, Jiang B. Spatial Distribution of Motor Endplates and its Adaptive Change in Skeletal Muscle. *Theranostics* 2019 Jan 2493734-746 Doi 107150thno28729 PMID 30809305 PMCID PMC6376466.
64. Xu, Ting-Min^{1,2,#}; Chen, Bo^{2,3,4,#}; Jin, Zong-Xue⁵; Yin, Xiao-Feng^{1,2}; Zhang, Pei-Xun^{1,2}; Jiang, Bao-Guo MD^{1,2,3,4,*}. The anatomical, electrophysiological and histological observations of muscle contraction units in rabbits: a new perspective on nerve injury and regeneration. *Neural Regeneration Research* 17(1):p 228-232, January 2022. | DOI: 10.4103/1673-5374.315228. *Neural Regen Res* 171p 228-232 January 2022 DOI 1041031673-5374315228.
65. Ashford S, Turner-Stokes L. Goal attainment for spasticity 10. management using botulinum toxin. *Physiother Res Int* 2006; 11: 24–34.
66. Săndulescu, M.I.; Cintează, D.; Poenaru, D.; Potcovaru, C.-G.; Păunescu, H.; Coman, O.A. The Complex Role of Botulinum Toxin in Enhancing Goal Achievement for Post-Stroke Patients. *Toxins* 2024 16 172 <https://doi.org/10.3390/toxins16040172>.
67. Scobbie L, Brady MC, Duncan EAS, Wyke S. Goal attainment, adjustment and disengagement in the first year after stroke: A qualitative study. *Neuropsychol Rehabil*. 2021 May 28;31(5):691–709.
68. DYSPORT® (Abobotulinumtoxina) for Injection, for Intramuscular Use. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125274s107lbl.pdf (accessed in January 2019).
69. O'Dell MW, Brashear A, Jech R, Lejeune T, Marque P, Bensmail D, et al. Dose-Dependent Effects of AbobotulinumtoxinA (Dysport) on Spasticity and Active Movements in Adults With Upper Limb Spasticity: Secondary Analysis of a Phase 3 Study. *PM R*. 2018 Jan;10(1):1–10.
70. Marciniak C, McAllister P, Walker H, Brashear A, Edgley S, Deltombe T, et al. Efficacy and Safety of AbobotulinumtoxinA (Dysport) for the Treatment of Hemiparesis in Adults With Upper Limb Spasticity Previously Treated With Botulinum Toxin: Subanalysis From a Phase 3 Randomized Controlled Trial. *PM R*. 2017 Dec;9(12):1181–90.

71. Rosales RL, Balcaitiene J, Berard H, Maisonnobe P, Goh KJ, Kumthornthip W, et al. Early AbobotulinumtoxinA (Dysport®) in Post-Stroke Adult Upper Limb Spasticity: ONTIME Pilot Study. *Toxins*. 2018 Jun 21;10(7).
72. Field A. *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. 5th ed.
73. Pallant J. *SPSS Survival Manual: A Step by Step Guide to Data Analysis using IBM SPSS*. 7th ed. In: London: McGraw-Hill Education; 2020.
74. Laerd Statistics. Statistical tutorials and software guides. In [Internet]. [cited 2025 Jun 6]. Available from: <https://statistics.laerd.com>;
75. Dancy CP, Reidy J. *Statistics Without Maths for Psychology*. 7th ed. Harlow Pearson Educ 2017.
76. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. Lond Chapman HallCRC 1991.
77. Dawson B, Trapp RG. *Basic & Clinical Biostatistics*. 4th ed. N Y Lange Med BooksMcGraw-Hill 2004.
78. Turner-Stokes, Dm, Frcp1, Ian J. Baguley, Mbbs, Phd2, Stephen De Graaff, Mbbs3, Pesl Katrak, Md, Fafm4, Leo Davies, Md5, Paul Mccrory, Fracp, Phd6 And Andrew Hughes, Fracp, Md. Goal Attainment Scaling In The Evaluation Of Treatment Of Upper Limb Spasticity With Botulinum Toxin: A Secondary Analysis From A Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Clinical.
79. Öztürk GT, Chang KV, Hsiao MY, Hung CY, Yağiz On A, Özçakar L.Kara M, Kaymak B, Ulaşlı AM, Tok F,. Sonographic guide for botulinum toxin injections of the upper limb: EUROMUSCULUS/USPRM spasticity approach. *Eur J Phys Rehabil Med* 2018 Jun543469-485 Doi 1023736S1973-90871704664-0 Epub 2017 Mar 6 PMID 28264546.
80. Park BK, Shin YB, Ko HY, Park JH, Baek SY. Anatomic motor point localization of the biceps brachii and brachialis muscles. *J Korean Med Sci*. 2007;22(3):459–62.
81. Gracies JM, Lugassy M, Weisz DJ, Vecchio M, Flanagan S, Simpson DM. Botulinum toxin dilution and endplate targeting in spasticity: a double-blind controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(1):9-16.e2.
82. Lin MT, Yang SM, Wu HW, Chen YH, Wu CH. Utility of Ultrasound Elastography to Evaluate Poststroke Spasticity and Therapeutic Efficacy: A Narrative Review. *J Med Ultrasound* 2023 Jan 13313171-177 Doi 104103jmujmu10622 PMID 38025006 PMCID PMC10668905.
83. Snoj Ž, Wu CH, Taljanovic MS, Dumić-Čule I, Drakonaki EE, Klauser AS. Ultrasound Elastography in Musculoskeletal Radiology: Past, Present, and Future. *Semin Musculoskelet Radiol* 2020 Apr242156-166 Doi 101055s-0039-3402746 Epub 2020 May 21 PMID 32438441.
84. Drakonaki EE, Allen GM, Wilson DJ. Ultrasound elastography for musculoskeletal applications. *Br J Radiol* 2012 Nov8510191435-45 Doi 101259bjr93042867 PMID 23091287 PMCID PMC3500785.
85. Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP, Wood D, Van Wijck F, Burridge J, et al. Spasticity: Clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disabil Rehabil* 2005;27:2-6. In.

86. Beloosesky, Y., Weiss, A., Mansur, N., Grinblat, J., & Grosman, B. (2005). Effect of rehabilitation on quality of life of elderly patients after stroke.
87. Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christe W, Faiss JH, Mueller J. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol*. 2010 Jul 1;257(7):1067–72.
88. Wissel J, Kivi A. Post-Stroke Spastic Movement Disorder and Botulinum Toxin A Therapy: Early Detection And Early Injection . *Ann Rehabil Med* 2023475326-336 Doi 105535arm23108.
89. Bakheit AMO, Sawyer J. The effects of botulinum toxin treatment on associated reactions of the upper limb on hemiplegic gait--a pilot study. *Disabil Rehabil*. 2002;24(10):519–22.
90. Ward AB, Aguilar M, De Beyl Z, Gedin S, Kanovsky P, Molteni F, Wissel J, Yakovlev A. Use of botulinum toxin type A in management of adult spasticity—a European consensus statement. *J Rehabil Med* 20033598–99.
91. Antonucci F, Rossi C, Gianfranceschi L, Rossetto O, Caleo M. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. *J Neurosci* 2008 Apr 228143689-96 Doi 101523JNEUROSCI0375-082008.
92. Arezzo JC. Possible mechanisms for the effects of botulinum toxin on pain. *Clin J Pain* 2002 Nov-Dec186 SupplS125-32 Doi 10109700002508-200211001-00003.
93. Park J, Chung ME. Botulinum Toxin for Central Neuropathic Pain. *Toxins Basel* 2018 Jun 1106224 Doi 103390toxins10060224.