

- HPLC: need for assay-specific decision limits and metabolite-specific assays. *Ann Clin Biochem* 2006;43:23-30.
- Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006;84:694-7.
 - Heaney RP, Recker RR, Grote J et al. Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E447-52.
 - Leventis P, Kiely PDW. The tolerability and biochemical effects of high-dose bolus vitamin D2 and D3 supplementation in patients with vitamin D insufficiency. *Scand J Rheumatol* 2009;38:149-53.
 - Jorde R, Sneve M, Emaus N et al. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromsø study. *Eur J Nutr* 2010;49:401-7.
 - Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994-95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. *Diabet Med* 2010;27:1107-15.
 - Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3.
 - Grundberg E, Brändström H, Ribom EL et al. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *Eur J Endocrinol* 2004;150:323-8.
 - Speer G, Cseh K, Winkler G et al. Vitamin D and estrogen receptor gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus and in android type obesity. *Eur J Endocrinol* 2001;144:385-9.
 - Segal E, Zinman C, Raz B et al. Low patient compliance – a major negative factor in achieving vitamin D adequacy in elderly hip fracture patients supplemented with 800 IU of vitamin D3 daily. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49:264-7.
 - Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:615-22.

Ny viden om spasticitet og dens behandling

Jakob Lorentzen^{1,2,3}, Maria Willerslev-Olsen^{2,3}, Clarissa Crone⁴, Thomas Sinkjær^{5,6} & Jens B. Nielsen^{2,3}

RESUME

Spasticitet er en hyppigt anvendt diagnose, og antispastisk medicinering er udbredt. Vi ønsker med denne systematiske oversigtsartikel at påpege vanskeligheder ved at diagnosticere spasticitet korrekt og dermed værdien af diagnosen for at sikre den bedst mulige behandling. Vi gennemgår den nyere neurovidenskabelige forskning og konkluderer, at det er nødvendigt at udvikle bedre redskaber til klinisk diagnose af spasticitet for at undgå potentiel fejlbehandling og for at begrænse antispastisk behandling af patienter med dokumenteret forøget refleksmedieret muskeltonus som deres væsentligste gene.

Der er sket en udvikling gennem nogle årtier, hvor den kliniske diagnose spasticitet gradvist er blevet mere omfattende og dermed relativt vag. Fra specifikt at have betegnet forøget muskeltonus som følge af patologisk forøget strækrefleksaktivitet hæftes diagnosen spasticitet nu også ofte på patienter med vedvarende muskelaktivitet uden tegn på forøget refleksaktivitet (egentlig dystoni) og på patienter med forandringer i musklernes passive elastiske egenskaber (forstadier til kontrakturer) [1, 2]. En væsentlig årsag kan være, at der mangler kliniske redskaber til at adskille de forskellige årsager til forøget muskeltonus fra hinanden [3]. Et nyligt publiceret studie viste således, at selv trænede neurologer i mange tilfælde ikke kan skelne forøget muskeltonus forårsaget af neurale mekanismer fra forøget muskeltonus forårsaget af muskulære mekanismer [4]. Unødvendig antispastisk medicinering til behandling af gener og funktionsnedsættelser som følge af forøget muskel-

tonus, der ikke er betinget af neurale mekanismer, er en potentiel konsekvens heraf.

I neurofysiologiske undersøgelser er det igennem de seneste 20 år blevet dokumenteret, at spasticitet primært manifesterer sig i hvilende muskulatur, mens der oftest ikke er tegn på forøget refleksaktivitet i muskulaturen under bevægelse [5]. Den funktionelle betydning for generel indskrænkning af bevægelse må derfor betvivles. Samtidig har man i forskningen klart dokumenteret, at reflekser ikke findes som et separat fænomen, men er del af de samme neurale netværk, der styrer vore frivillige bevægelser [6]. En specifik behandling af reflekser uden en påvirkning af evnen til at udføre frivillige bevægelser er derfor ikke mulig. Endelig har man i nyere undersøgelser dokumenteret, at antispastiske medikamenter påvirker de mekanismer, der indgår i neuroplastiske forandringer i forbindelse med træning og indlæring, herunder fysioterapi [7]. Antispastisk medicinering kan således potentielt reducere effekten af samtidig fysioterapi og rehabilitering.

Vi vil i denne oversigtsartikel præsentere denne viden mere indgående.

METODE

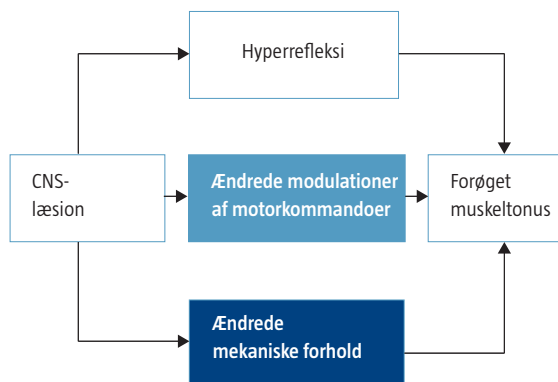
Litteratursøgningen blev foretaget i PubMed-databasen med følgende søgeprofil: *spasticity, stretch reflex, muscle hypertonia, dystonia, CNS lesion, anti-spastic medication, rehabilitation og physiotherapy* samt hånd søgning. Prospektive artikler og review-artikler om spasticitet som begreb samt klinisk håndtering af spasticitet er medtaget. I forbindelse med

OVERSIGTSARTIKEL

- Center for Rett syndrom, Kennedy Centret
- Institut for Idræt, Panum Instituttet, Københavns Universitet
- Institut for Neurovidenskab og Farmakologi, Panum Instituttet, Københavns Universitet
- Klinisk Neurofysiologisk Klinik, Rigshospitalet
- Center for Sansemotorisk Interaktion, Aalborg Universitet
- Danmarks Grundforskningsfond

FIGUR 1

Forøget muskeltonus (muskeltonus defineret som hvilende musklers modstand mod passive bevægelser) som følge af læsioner i centralnervesystemet (CNS) har forskellig patologisk oprindelse, herunder hyperrefleksi (spasticitet), ændringer i motorkommandoer (f.eks. dystoni) og mekaniske forandringer (kontraktur).



evaluering af spasticitet har vi udvalgt studier, hvor man har anvendt kvantitative og objektive målemetoder, derfor er studier med kvalitative beskrivelser af spasticitet som eneste evalueringsmetode ekskluderet.

SPASTICITETSBEGREBET, OPRINDELSE OG UDVIKLING

De tidligste kliniske beskrivelser af spasticitet stammer fra det 18. århundrede (latin *spasticus*), hvor begrebet blev relateret til funktionen ufrivilligt at »trække mod sig selv« [8]. Det var også i det århundrede, at fysiologen *Marshall Hall* efter studier af frøer lavede de første beskrivelser af muskelaktivitet, som var uafhængig af hjernens kontrol [9]. Han kaldte denne muskelaktivitet for tonus og beskrev den som »a certain degree of firmness«, der forsvandt, når rygmarven blev beskadiget. *Brissaud* viste i 1880 ved hjælp af studier, hvor nerverne til ekstremiteterne blev temporært blokeret ved hjælp af iskæmi, at den forøgede tonus, der udviklede sig over tid, skyldtes en kombination af forøgede reflekser og kontraktur på grund af forandringer i muskler, bindevæv og led (de passive strukturer) [10]. I 1886 blev relationen mellem spasticitetsbegrebet og forøget refleksaktivitet beskrevet [11]. *Sherrington* beskrev efterfølgende spasticitet som en hyperaktivitet i det proprioceptive input [12, 13]. Det er grundlæggende hans beskrivelse af hyperaktive reflekser, som har vundet indpas som den dominerende patofysiologiske forståelse af spasticitet op igennem det 20. århundrede, hvilket man bl.a. kan se udtrykt i »*Brain's diseases of the nervous system*« [14]. I den efterfølgende periode arbejdede *Eccles* videre med forbedrede måle- og stimulationsteknikker, som gav indblik i de spinale motorneurons synaptiske forbindelser [15]. De spinale inhibitoriske mekanismer, som påvirker reflekserne, blev beskrevet i løbet af 1950'erne [16] og i

efterfølgende forsøg med mennesker i 1980'erne og frem [17]. Disse undersøgelser har ført til en detaljeret forståelse af den patofysiologiske udvikling af hyperrefleksien ved spasticitet hos mennesker [17].

Denny-Brown foreslog i 1966 følgende definition på spasticitet: »a soft yielding resistance that appeared only towards the end of a passive stretch and an increased amplitude stretch reflex« [18]. Denne definition blev et par årtier senere af *Lance* udviklet til den definition, som hyppigst anvendes i dag: »a motor disorder characterized by a velocity-dependent increase in tonic stretch reflexes ("muscle tone") with exaggerated tendon jerks, resulting from hyper-excitability of the stretch reflex, as one component of the upper motor neuron lesion« [19].

I litteraturen findes der imidlertid ingen generel enighed om en definition på spasticitet. En gennemgang af de definitioner, der er anvendt, viste, at man i 31% af referencerne anvendte definitionen fra *Lance*, i 35% anvendte man *muscle tone* uden at definere dette yderligere, i 3% anvendte man andre definitioner, mens man i 31% undlod at anvende nogen definition overhovedet [1]. En af årsagerne hertil er, at *Lances* definition af adskillige ikke anses for at dække den kliniske virkelighed, hvor mange patienter, der har fået forøget muskeltonus efter en læsion i nervesystemet, ikke har nogen tydeligt forøget refleksaktivitet [4, 20, 21]. Blandt andet derfor har det såkaldte European Network to Develop Standardized Measures of Spasticity (SPASM)-consortium for relativt nylig foreslået en ny definition: »disordered sensory-motor control, resulting from an upper motor neuron lesion, presenting as intermittent or sustained involuntary activation of muscles« [2]. Denne definition er imidlertid uheldig, da den ikke skelner mellem forskellige patofysiologiske årsager til den involuntære muskelaktivitet. Der er derfor en risiko for, at den antispastiske behandling ikke i tilstrækkelig grad rettes imod den underliggende patofysiologi.

ADSKILLELSE AF FORØGET MUSKELTONUS MED FORSKELLIG PATOLOGISK OPRINDELSE

Den kliniske beslutning om, hvilken behandling der skal tilbydes, bør baseres på viden om, hvilken komponent som er skyld i hypertoni. Skyldes det muskelaktivitet, de passive (mekaniske) strukturer eller en kombination heraf? Og hvis det er muskelaktivitet, skyldes det så forøgede reflekser (spasticitet), eller skyldes det kontinuerlige muskelkontraktioner, som ikke er medieret af afferent input (herunder dystoni)? (se **Figur 1**).

Der findes kun få tilgængelige kliniske redskaber til at foretage en kvantificering af spasticitet, herun-

der adskillelse af de forskellige komponenter, der indgår i hypertoni. Blandt de hyppigst anvendte målemetoder er *Ashworth score* [22] og *modified Ashworth score* [23], som begge er baseret på bestemmelse af modstanden mod passiv bevægelse af en ekstremitet. Et af problemerne ved disse metoder er, at den person, som tester, skal være i stand til at adskille stivhed, som skyldes neuronal aktivitet, og stivhed, som skyldes de passive strukturer i muskler, sener og led. Dette har i flere studier vist sig at være meget vanskeligt [4, 5, 24, 25]. Faktisk viste et studie, at op mod 40% af de patienter, der klinisk var diagnosticeret med spasticitet ved hjælp af *Ashworth score*, ikke havde forøget refleksaktivitet [4]. I den nyligt introducerede Tardieu-skala anvender man forskellige stræk hastigheder i overensstemmelse med *Lances definition*, men den er problematisk, fordi det har vist sig at være svært i en klinisk testsituation at kontrollere forskellige hastigheder og ledvinkler [25]. Der er dog foretaget nyere undersøgelser, som tyder på, at man med Tardieu-skalaen bedre end med *Ashworth score* kan identificere reflekshyperaktivitet [26].

I modsætning til de kliniske scoringssystemer kan man med biomekaniske målemetoder opnå en objektiv og kvantitativ adskillelse af stivhed, som skyldes muskelaktivitet, og stivhed, som skyldes passive komponenter [4, 21, 27, 28]. Problemet med at anvende disse metoder i klinikken er, at testene tager lang tid og kan være svære at tåle for patienterne, samt at udstyret er dyrt og pladskrævende. Der er derfor brug for testmetoder, som nemt og hurtigt kan anvendes i klinikken. Der er rapporteret om kvantificering af ledstivhed, der er registreret med bærbart udstyr hos børn med cerebral parese [29, 30], voksne med rygmarvsskade [31], voksne med apopleksi [32] og voksne med Parkinsons sygdom [33]. Disse måleredskaber har imidlertid ikke haft en fuldt tilfredsstillende validitet og har været for vanskelige at håndtere. De har derfor ikke fundet almindelig anvendelse i den kliniske dagligdag.

ANTISPASTISK MEDICINERING OG FUNKTION

Brugen af antispastisk medicin som f.eks. diazepam, baclofen og tizanidin bygger på en antagelse om, at den hyperaktive refleksaktivitet er uhensigtsmæssig, og at man ved at begrænse den kan forbedre patientens funktionelle niveau. Denne antagelse bygger imidlertid på en fejlagtig opfattelse af nervesystemets motoriske kontrolmekanismer [34]. Man troede tidligere, at det var muligt meningsfuldt at adskille vore frivillige viljestyrede bevægelser fra reflekser. Ud fra den tankegang giver det mening at forsøge at dæmpe refleksaktiviteten for dermed at forbedre muligheden for, at de frivillige bevægelser kan afvik-

les uhindret. Forskning siden 1960'erne har imidlertid dokumenteret, at det ikke er muligt at adskille frivillige bevægelser og reflekser. Når vi udfører en frivillig bevægelse, bidrager refleksmekanismerne til, at bevægelserne bliver afviklet præcist og effektivt. Under en bevægelse foregår der således en meget betydelig tilbagekobling af sensorisk information til alle niveauer af nervesystemet. De descenderende baner, der sender besked fra hjernen til rygmarven, når vi udfører frivillige bevægelser (efferente input), aktiverer således i de fleste tilfælde rygmarvens motorneuroner indirekte, dvs. via interneuroner, og information via refleksbanerne (afferente input) indarbejdes på interneuronniveau, således at de afferente input integreres med de efferente input, inden de motoriske neuroner og derved musklerne aktiveres. Det er således ikke muligt at hæmme reflekserne uden samtidig at ændre den voluntære aktivering af musklerne. Dette illustreres tydeligst ved det betydelige bevægelseshandicap, der ses hos deafferenterede patienter [35]. Man har nu i flere studier påvist reduceret funktion efter antispastisk behandling [29]. Samtidig ved vi i dag, at afferente input er vigtige ved (gen)indlæring af voluntære bevægelser [36].

Denne forståelse af, hvordan bevægelser reguleres og indlæres, har også ført til, at forståelsen af spasticiteten (hyperrefleksiviteten) må revurderes. Snarere end at være en uhensigtsmæssig frigivelse af refleksaktivitet på grund af bortfald af hjernens hæmmende indflydelse, som man har troet tidligere, ved vi nu, at hyperrefleksiviteten udvikles som en adaptiv (plastisk) ændring i rygmarvens netværk [17]. Spasticiteten kan forstås som en adaptation, der har til formål at forsøge at bevare en tilstrækkelig aktivering af muskulaturen efter en reduktion af det normale descenderende motoriske signal til rygmarven; der bliver så at sige skruet op for andre input til motorneuronerne for at fremme aktiveringen af musklen bedst muligt. På denne baggrund forekommer det uhensigtsmæssigt at forsøge at begrænse nervesystemets naturlige forsøg på at kompensere for det manglende input fra hjernen ved antispastisk medi-



FAKTABOKS

Nyere forskning viser, at det er vanskeligt at adskille refleksmedieret muskelstivhed (spasticitet) fra passive ændringer i muskulatur og bindevæv.

Antispastisk medicin virker ikke, hvis muskelstivheden ikke er forårsaget af forøgede reflekser.

Antispastisk medicin virker ikke kun på reflekser, men påvirker også patienternes evne til at udføre frivillige bevægelser.

Det er uklart, om refleksmedieret muskelstivhed (spasticitet) påvirker patienternes funktion negativt. Der er derimod holdepunkter for, at spasticitet ofte kan bidrage positivt til funktionen.

cinering. Der er da også udført studier, hvor man nu klart har dokumenteret, at mange patienter kun er i stand til at stå og gå pga. af deres spasticitet [5]. Reduktion af spasticiteten hos sådanne patienter er derfor uhensigtsmæssig.

SPASTICITET I HVILE OG UNDER AKTIVITET

Også excitabilitetsniveauet i de spinale reflekser reguleres af hjernen i forbindelse med bevægelse. Når musklen f.eks. overgår fra passiv tilstand i hvile til en kontraktion under en voluntær bevægelse, skruer hjernen ned for hæmningen af refleksbanen mellem musklen og rygmargens motorneuroner. Hermed sørger hjernen for et øget sensorisk feedback til rygmargens motorneuroner under en bevægelse for dermed at fremme aktiveringen af musklerne bedst muligt. Hos raske personer er refleksaktiviteten derfor større i den kontraherende muskel end i musklen i hvile, men det er ikke tilfældet hos patienter med spasticitet. Hos disse er refleksaktiviteten som nævnt allerede forøget i hvile, og den bliver ikke yderligere forøget under muskelaktivitet. Man har i en lang række studier igennem de seneste 20 år påvist, at refleksaktiviteten hos spastiske personer ikke er forøget i forhold til raske personers refleksaktivitet under frivillige bevægelser, heller ikke under gang og cykling [5, 37, 38]. Man skal derfor være opmærksom på, at antispastisk behandling kun giver mening, hvis målet er at reducere den forøgede refleksaktivitet, når patienterne ikke bevæger sig, hvorimod der ikke er nogen forøget refleksaktivitet at behandle, når patienterne bevæger sig. Antispastisk medicin bør derfor behandlingsmæssigt anvendes med forsigtighed til patienter, som kan udføre frivillige bevægelser, da denne evne derved kan reduceres. Behandlingen bør derfor også kun anvendes til de patienter, som har meget svære gener af forøget muskeltonus eller ufrivillige bevægelser, og hvor erhvervede funktionsfærdigheder ikke vurderes at være i risiko for at gå tabt.

ANTISPASTISK MEDICINERING OG REHABILITERING

Det er nu veldokumenteret, at succesfuld genoptræning efter hjerneskader er forbundet med plastiske ændringer på både kortikalt og spinalt niveau. Omorganisering i den motoriske hjernebark som følge af nedregulering af gammaaminosmørsyre (GABA)-inhibition er vist at være helt essentielt [7]. Reduktion af GABA-inhibition på spinalt niveau ser også ud til at være en væsentlig plastisk ændring, der kan relateres til forbedringer i motorisk funktion [39, 40]. Det må derfor også vække bekymring, at flere antispastiske medikamenter modsat forøger GABA-inhibition. Man har allerede i studier påvist, at både diazepam og baclofen modvirker de plastiske æn-

dringer, der ses i forbindelse med motorisk træning, og reducerer træningseffekten betydeligt [7]. Antispastisk behandling med disse medikamenter bør også af den årsag kun anvendes efter en nøje opvejning af potentielle gevinster ved reduktion af muskeltonus mod ulemper ved reduktion af træningseffekt.

KONKLUSION

Vi har i denne oversigtsartikel pointeret vigtigheden af at adskille de forskellige muskulære og neurale årsager til forøget muskeltonus hos patienter, der har fået beskadiget hjernens overordnede motoriske styring, da de har brug for forskellig behandling. Denne adskillelse kan imidlertid i mange tilfælde ikke foretages med de eksisterende kliniske metoder og kræver enten speciel klinisk neurofysiologisk undersøgelse eller udvikling af en ny rutinemæssig klinisk spasticitetsevaluering. Ny forskning har endvidere påvist, at frivillige bevægelser og reflekser ikke kan adskilles, og at hjernen udnytter refleksaktiviteten til at udføre bevægelser. Forøget refleksaktivitet (spasticitet) er derfor hyppigt en funktionel fordel for en paretisk patient. Antispastisk medicin kan derfor i mange tilfælde kompromittere patientens funktionelle aktivitetsniveau og bør fortrinsvis anvendes til de patienter, hvor meget svære gener fra forøget muskeltonus eller ufrivillige bevægelser vægter højere end en eventuel reduktion af den funktionelle kapacitet.

KORRESPONDANCE: Jakob Lorentzen, Center for Rett syndrom, Kennedy Centret, Gammel Landevej 7, 2600 Glostrup. E-mail: jlorentzen@ifi.ku.dk

ANTAGET: 26. oktober 2011

FØRST PÅ NETTET: 5. december 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Malhotra S. Spasticity, an impairment that is poorly defined and poorly understood. *Clin Rehabil* 2009;23:651-8.
- Pandyan A, Gregoric M, Barnes M et al. Spasticity, clinical perceptions and neurological realities and meaningful measurement. *Disabil Rehabil* 2005;27:2-6.
- Biering-Sørensen F, Nielsen JB, Klinge K. Spasticity-assessment: a review. *Spinal Cord* 2006;44:708-22.
- Lorentzen J, Grey MJ, Crone C et al. Distinguishing active from passive components of ankle plantar flexor stiffness in stroke, spinal cord injury and multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2010;121:1939-51.
- Dietz V, Sinkjaer T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Lancet Neurol* 2007;6:725-33.
- Nielsen JB. Sensorimotor integration at spinal level as a basis for muscle coordination during voluntary movement in humans. *J Appl Physiol* 2004;96:1961-7.
- Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M et al. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain* 2001;124:1171-81.
- <http://zeus.atilf.fr/tlf.htm> (9. maj 2011).
- Hall M. On the diseases and derangements of the nervous system. London: Baillière, 1841.
- Brissaud E. Recherches anatomopathologiques et physiologiques sur la contraction permanente des hémiplegiques, 1880.
- Gowers WR. A manual of diseases of the nervous system. London: Churchill, 1886.
- Sherrington CS. The interactive action of the nervous system. New Haven: Yale University Press, 1906.
- Sherrington CS. Postural activity in muscle and nerve. *Brain* 1915; 38:191-234.
- Donaghy M, red. Brain's diseases of the nervous system. 12. udg. Oxford: Oxford University Press, 2009.
- Eccles JC, Hoff HE. The rhythmic discharges of motoneurons. *Proc R Soc* 1932;B110:438-514.
- Eccles JC, Fatt P, Landgren S. Central pathway for direct inhibitory action of

- impulses in largest afferent nerve fibres to muscle. *J Neurophysiol* 1956;19:75-98.
17. Nielsen JB, Crone C, Hultborn H. The spinal pathophysiology of spasticity – from a basic science point of view. *Acta Physiol (Oxf)*. 2007;189:171-80.
 18. Denny-Brown D. The cerebral control of movement. Liverpool: Liverpool University Press, 1966.
 19. Lance JW. Symposium synopsis. I: Feldman RG, Young RR, Koella WP, red. 712 spasticity: disordered motor control. Chicago: Year Book Medical, 1980:485-94.
 20. Dietz V, Quintern J, Berger W. Electrophysiological studies of gait in spasticity and rigidity. *Brain* 1981;104:431-49.
 21. Sinkjaer T, Toft E, Larsen K et al. Non-reflex and reflex mediated ankle joint stiffness in multiple sclerosis patients with spasticity. *Muscle Nerve* 1993;16:69-76.
 22. Ashworth B. Preliminary trial of carbidopa in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964;192:540-2.
 23. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987;67:206-7.
 24. O'Dwyer NJ, Ada L, Neilson PD. Spasticity and muscle contracture following stroke. *Brain* 1996;119:1737-49.
 25. Malhotra S, Cousins E, Ward A et al. An investigation into the agreement between clinical, biomechanical and neurophysiological measures of spasticity. *Clin Rehabil* 2008;22:1105-15.
 26. Alhusaini AA, Dean CM, Crosbie J et al. Evaluation of spasticity in children with cerebral palsy using Ashworth and Tardieu scales compared with laboratory measures. *J Child Neurol* 2010;25:1242-7.
 27. Knutsson E, Mårtensson A. Dynamic motor capacity in spastic paresis and its relation to prime mover dysfunction, spastic reflexes and antagonist coactivation. *Scand J Rehabil Med* 1980;12:93-106.
 28. Mirbagheri MM, Barbeau H, Ladouceur M et al. Intrinsic and reflex stiffness in normal and spastic, spinal cord injured subjects. *Exp Brain Res* 2001;141:446-59.
 29. Ørsnes GB, Sørensen PS, Larsen TK et al. Effect of baclofen on gait in spastic MS patients. *Acta Neurol Scand* 2000;101:244-8.
 30. Boiteau M, Malouin F, Richards CL. Use of a hand-held dynamometer and a Kin. Com dynamometer for evaluating spastic hypertonia in children: a reliability study. *Phys Ther* 1995;75:796-802.
 31. Lamontagne A, Malouin F, Richards CL et al. Evaluation of reflex- and nonreflex-induced muscle resistance to stretch in adults with spinal cord injury using hand-held and isokinetic dynamometry. *Phys Ther* 1998;78:964-75, 976-8.
 32. Lee HM, Chen JJ, Ju MS et al. Validation of portable muscle tone measurement device for quantifying velocity-dependent properties in elbow spasticity. *J Electromyogr Kinesiol* 2004;14:577-89.
 33. Prochazka A, Bennet DJ, Stephens MJ et al. Measurement of rigidity in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:24-32.
 34. Hultborn H. Spinal reflexes, mechanisms and concepts: from Eccles to Lundberg and beyond. *Prog Neurobiol* 2006;78:215-32.
 35. Hermsdörfer J, Elias Z, Cole JD et al. Preserved and impaired aspects of feed-forward grip force control after chronic somatosensory deafferentation. *Neurorehabil Neural Repair* 2008;22:374-84.
 36. Lundbye-Jensen J, Petersen TH, Rothwell JC et al. Interference in ballistic motor learning: specificity and role of sensory error signals. *PLoS One* 2011;6:e17451.
 37. Sinkjaer T, Toft E, Hansen HJ. H-reflex modulation during gait in multiple sclerosis patients with spasticity. *Acta Neurol Scand* 1995;91:239-46.
 38. Schindler-Ivens S, Brown DA, Lewis GN et al. Soleus H-reflex excitability during pedaling post-stroke. *Exp Brain Res* 2008;188:465-74.
 39. Wang Y, Pillai S, Wolpaw JR et al. Motor learning changes GABAergic terminals on spinal motoneurons in normal rats. *Eur J Neurosci* 2006;23:141-50.
 40. Perez MA, Lundbye-Jensen J, Nielsen JB. Changes in corticospinal drive to spinal motoneurons following visuo-motor skill learning in humans. *J Physiol* 2006;573:843-55.



LÆGEMIDDELSTYRELSEN

TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Lægemedelstyrelsen meddeler, at der pr. 20. februar 2012 ydes generelt uklausuleret tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

- (N-05-AX-12) Abilify smeltetabletter*, Zcare4 ApS
- (R-01-AD-12) Avamys næsespray*, Paranova Danmark A/S
- (M-01-AE-01) Brufen Retard depottabletter*, Orifarm A/S
- (B-01-AC-22) Efiend tabletter*, EuroPharmaDK ApS
- (G-03-GA-05) Gonal-f injektionsvæske*, Abacus Medicine A/S
- (N-03-AF-03) Inovelon tabletter*, Orifarm A/S
- (A-10-BD-07) Janumet tabletter*, Paranova Danmark A/S
- (A-10-BH-01) Januvia tabletter*, Abacus Medicine A/S
- (A-10-AE-04) Lantus Optiset injektionsvæske*, Abacus Medicine A/S
- (A-10-AE-04) Lantus Solo Star injektionsvæske*, Abacus Medicine A/S
- (S-01-ED-51) Latiotim øjendråber*, Sandoz A/S

(C-09-DA-01) Losartan/Hydrochlorothiazide »Teva« tabletter*, Teva Denmark A/S

(C-09-DA-01) Losartankalium/hydrochlorothiazid tabletter*, Zcare4 ApS

(N-05-AX-08) Rispolept Consta depotinjektionsvæske*, Orifarm A/S

(A-07-EC-01) Salazopyrin tabletter*, A-Pharma ApS

(N-03-AF-01) Tegretol CR depottabletter*, Orifarm A/S

(N-05-AF-05) Zuclophenxolacetat Orifarm injektionsvæske*, Orifarm A/S

Denne bestemmelse træder i kraft den 20. februar 2012.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.