

**TRATTAMENTO DELLA SPASTICITA' SOPRASPINALE GRAVE CON BACLOFEN INTRATECALE**

L. Saltuari\*, C. Rifici\*\*, M. Kronenberg\*, M. Kofler\*, A. Kofler\*\*\*, G. D'Aleo\*\*, P. Bramanti\*\*, F. Gerstenbrand\*.

\* Clinica Neurologica, Università di Innsbruck

\*\* Centro Neurolesi Lungodegenti, Università di Messina

\*\*\* Clinica Neurochirurgica, Università di Innsbruck

**RIASSUNTO**

Il baclofen, un derivato dell'acido gamma-amino butirrico (GABA), è largamente utilizzato come farmaco antispastico. Le somministrazioni delle più alte dosi di tale farmaco per via orale, impiegate per ottenere un adeguato effetto terapeutico, determinano la presenza di effetti collaterali a livello centrale. L'applicazione intratecale di baclofen è considerata il trattamento di scelta nei pazienti affetti da spasticità spinale che non traggono beneficio dalla terapia antispastica orale. Questa terapia è stata usata con successo anche in casi di spasticità soprasspinale. Per raggiungere una buona risposta terapeutica nei pazienti soprasspinali si è reso necessario l'utilizzo di dosi intratecali di baclofen superiori di almeno il 70% a quelle impiegate nei pazienti spinali. In questo lavoro vengono riportati 18 pazienti affetti da grave spasticità soprasspinale. Il baclofen intratecale ha determinato una riduzione notevole del tono muscolare e dei riflessi in tutti i nostri pazienti. Alcuni soggetti sono migliorati nelle funzioni motorie, altri hanno presentato un miglioramento della funzione vescicale. Si può concludere che il baclofen intratecale è efficace nei casi di spasticità soprasspinale grave, che non rispondono alla comune terapia antispastica orale.

**INTRODUZIONE**

La spasticità è stata definita da Lance (1980) una delle componenti della sindrome del motoneurone superiore; è caratterizzata da un aumento velocità-dipendente del tono muscolare, da iperreflessia e da ipereccitabilità del riflesso da stiramento<sup>10</sup>. Il livello anatomico da dove parte la disinibizione del controllo soprasspinale discendente, ossia il disturbo del sistema di controllo motorio che sta alla base della spasticità, determina patterns clinici specifici. La spasticità soprasspinale può essere distinta, nei modelli animali, in due tipi. Lesioni estese e bilaterali delle aree 4 e 6 nella scimmia producono un pattern di decorticazione grazie all'interruzione del controllo corticale premotorio sul mesencefalo. In questo caso la

disinibizione predominante del sistema rubro-spinale aumenta l'influenza dei riflessi tonici del collo e vestibolari. La rigidità da decerebrazione, provocata dalla sezione intercollicolare rostralmente ai nuclei vestibolari, spiega l'aumento del tono estensorio con componenti fasiche e toniche del riflesso da stiramento esagerato.

La terapia antispastica classica è costituita da farmaci che agiscono con differenti meccanismi di azione. Tra questi il baclofen ( $\beta$ -[4-chlorophenyl]-GABA), Lioresal<sup>®</sup>, inizialmente introdotto come farmaco antispastico orale, è un analogo dell'acido gamma-amino-butyrico (GABA), che agisce selettivamente sui recettori GABA<sub>B</sub><sup>1</sup>. Il GABA non attraversa la barriera ematoencefalica per cui è inefficace<sup>4</sup>. L'effetto rilassante sul muscolo non può essere antagonizzato dalla bicucullina ed è mediato da recettori del GABA presinaptici, probabilmente a livello dendritico<sup>2</sup>. I GABA<sub>B</sub> recettori sono localizzati sulle afferenze neuronali primarie e sembrano inibire il release degli ioni Ca<sup>++</sup> a livello presinaptico. L-glutammato e L-aspartato, neurotrasmettitori eccitatori, sembrano essere sotto il controllo GABA-ergico<sup>26</sup>. Il baclofen è efficace nella spasticità spinale e soprasspinale, influenzando più i riflessi monosinaptici che quelli plurisinaptici, azione dovuta all'attività presinaptica del farmaco<sup>9,17,26</sup>. L-baclofen è l'isomero farmacologicamente attivo<sup>7,8,24</sup>.

#### MATERIALI E METODI

18 pazienti affetti da spasticità soprasspinale grave, che non hanno tratto alcun beneficio dalla terapia farmacologica antispastica orale, sono stati valutati con boli di baclofen intratecali.

Criteri di scelta dei pazienti:

- \* insufficiente risposta alla fisioterapia;
- \* inefficacia del trattamento antispastico orale, incluso il baclofen;
- \* presenza di importanti effetti collaterali sotto terapia antispastica orale;
- \* grado di spasticità tale da compromettere la qualità della vita;
- \* presenza di danni conseguenti alla spasticità stabilizzata (massive contratture, compromissione delle condizioni generali);
- \* risposta positiva al bolo di baclofen;
- \* consenso informato del paziente o del parente più prossimo.

I pazienti, per lo più traumatizzati craniocerebrali, con una prognosi sfavorevole ai fini della sopravvivenza, sono stati esclusi, così come quelli immunodepressi. Tali soggetti sono stati sottoposti prima dell'applicazione dei boli, tramite

puntura lombare, a terapia farmacologica orale ad alte dosi con diazepam (15 mg/die), tizanidina (12 mg/die) e baclofen (75 mg/die). Tali trattamenti sono risultati inefficaci nel debellare la sintomatologia spastica, anzi hanno determinato la comparsa di effetti collaterali quali il nistagmo, debolezza muscolare, diminuzione della coscienza. Tutti i nostri pazienti sono stati opportunatamente sottoposti a vari esami onde eliminare ogni dubbio diagnostico prima dell'utilizzo del bolo intratecale. Sono stati effettuati TC cerebrale, EEG, SSEP, BAEP, MEP, MRI ed altre indagini radiologiche. La performance motoria era osservata oltre che dal medico anche dal fisioterapista. Il bolo iniziale era di 50  $\mu$ g/die con incrementi giornalieri di 50-100  $\mu$ g. Il massimo bolo applicato in questi casi è stato di 400  $\mu$ g/die. Dopo ogni bolo i pazienti erano monitorati continuamente per 12 ore, riguardo i parametri vitali (frequenza respiratoria, cardiaca, pressione sanguigna), poiché il baclofen può provocare depressione respiratoria, ipotensione arteriosa, bradicardia. In alcuni casi era eseguita una registrazione polimigrafica, in altri veniva realizzato un video prima e dopo l'applicazione per meglio evidenziare l'eventuale miglioramento. La prima risposta a questa terapia era osservata dopo circa 1-2 ore dal bolo con persistenza dell'effetto terapeutico per circa 3-6 ore. La spasticità era valutata utilizzando la scala di Ashworth per il tono e ed una scala a 6 punti per i riflessi (figure 1,2). Nei casi in cui era osservata una soddisfacente risposta al bolo di baclofen veniva preso in considerazione l'impianto di una DAD (drug administration device) (figura 3). L'impianto della suddetta pompa era effettuato da un neurochirurgo in anestesia generale<sup>21,22</sup>. Un catetere spinale del tipo 4F-Silastic era introdotto con un ago Tuohy nello spazio L3-L4 e la punta era spinta di circa 20-25 cm in direzione rostrale nello spazio subaracnoideo, almeno fino a livello D8-D9. La posizione del catetere era controllata intraoperativamente con la fluoroscopia. Dunque il catetere era suturato alla fascia e passato per via sottocutanea fino alla parete addominale laterale, dove veniva preparata una tasca sottocutanea. La DAD era a questo punto suturata alla fascia e connessa al catetere. La DAD (SynchroMed<sup>R</sup>, Model 8611 H, medtronic INC., Minneapolis, USA) (figura 3) ha una capacità volumetrica di 18 ml, funziona con una batteria al clorotionil-litio, con una pompa a rotazione peristaltica ed un circuito elettronico. Dosi che vanno da 60  $\mu$ g/die a 10.8 mg/die e boli del farmaco possono essere programmati da un microcomputer e possono essere trasmessi, in modo non invasivo, alla pompa impiantata tramite un'antenna telemetrica a radio frequenza. L'intero sistema pesa 195 g, ha un diametro di 7.5 cm ed uno spessore di 2.5 cm. Ad un paziente, che presentava esiti di malnutrizione notevoli dopo

ipossia cerebrale, per cui lo spazio anatomico addominale era insufficiente per una pompa normale, è stata impiantata una pompa più piccola con una riserva di volume di 10 ml. Prima dell'impianto la pompa veniva riempita di baclofen (14 ml) ad una bassa concentrazione (500 µg/ml), fornito dalla Ciba Geigy Corp., Basel, Svizzera. Il flusso iniziale veniva deciso in base al paziente; i pazienti spinali ricevevano al principio 25-50 µg/die di baclofen, i soprasspinali 50-100 µg/die. L'"aggiustamento della dose" era previsto nei giorni e nelle settimane successive, osservando la riduzione della spasticità ottenuta giornalmente. I riempimenti erano effettuati dopo intervalli variabili in base alla dose ottimale raggiunta da ciascun paziente. Al fine di assicurare un periodo di tempo più lungo tra un rifornimento e l'altro si procedeva al cambiamento della concentrazione del farmaco, utilizzando la più alta concentrazione disponibile di 2000 µg/ml<sup>21,22</sup>. La batteria ha una durata di circa 3-4 anni e dipende dalla velocità di infusione. Gli impianti delle pompe possono essere complicate da infezioni, specialmente nei pazienti apallici, che sono immunodepressi secondariamente alla reazione cronica allo stress<sup>6</sup>. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia antibiotica profilattica dopo l'operazione.

I pazienti erano 15 di sesso maschile e 3 di sesso femminile, con un'età media di 28,6 anni (tabella I):

- \* sindrome apallica post-traumatica in remissione (n=9);
- \* sindrome apallica ipossica in remissione (n=3);
- \* morbo di Little con paraparesi spastica (n=1);
- \* paraparesi spastica familiare (n=3);
- \* oligodendrioglioblastoma con grave paraparesi spastica (n=1);
- \* grave tetraparesi spastica, quale conseguenza di rottura aneurismatica per MAV (n=1).

In tutti questi pazienti la spasticità era stata diagnosticata da almeno 2 mesi (tabella I). Tutti i traumatizzati e gli ipossici presentavano patterns di decorticazione, incontrollabili con la convenzionale terapia antispastica.

### **RISULTATI**

Su un totale di 31 pazienti, affetti da grave spasticità soprasspinale e sottoposti a boli di baclofen, solo 5 non hanno risposto a dosi intratecali elevate. In due pazienti con malattia eredo-degenerativa è stata osservata una marcata debolezza muscolare senza una effettiva risoluzione della sintomatologia spastica, così come in due pazienti con spasticità di origine traumatica, stabilizzata già da un paio di anni; in un paziente con patologia spastica e distonica di origine perinatale non è stato osservato alcun miglioramento

della spasticità pur utilizzando boli superiori a 200 µg. Dei restanti 19 pazienti tutti hanno risposto a boli di baclofen compresi in un range di 75 e 400 µg. Dunque è stata osservata una variabilità interindividuale. In alcuni casi l'impianto della pompa è stato escluso per l'alto costo del sistema, purtroppo non sempre sostenibile dalle famiglie, o per inanizione. In tutti i 18 pazienti, in cui è stata impiantata una DAD, il dosaggio ottimale è stato raggiunto dopo settimane o mesi. In alcuni pazienti apallici sono state necessarie dosi di baclofen superiori a 1000 µg/die (tabella I). Paragonando la media di tali dosaggi con quella dei nostri pazienti spinali, essa risulta maggiore di circa il 70%. Comunque, in nessuno dei nostri soggetti si è avuta comparsa di effetti collaterali quali stanchezza, riduzione della coscienza o nistagmo. Ochs et al.<sup>15</sup>, nel descrivere una risposta inadeguata alla somministrazione di baclofen intratecale in caso di spasticità sopraspinale, hanno probabilmente utilizzato dosaggi insufficienti. La riduzione dei riflessi ha superato quella del tono muscolare ed entrambe erano più evidenti agli arti inferiori rispetto agli arti superiori (figura 1 e 2). Nel paziente n.3 il tono muscolare si è ridotto a tal punto da determinare la dislocazione della spalla che è stata riposizionata chirurgicamente. Nello stesso paziente, tre anni dopo il trauma e quattro mesi dopo terapia intratecale continua con baclofen, sono stati osservati movimenti finalizzati agli arti superiori ed un miglioramento della sintomatologia pseudobulbare, cosicché è stata possibile una comunicazione verbale per la prima volta dopo il trauma. Nel paziente n.8, affetto da una grave paraparesi spastica di origine perinatale, la flessione dell'anca e delle ginocchia è notevolmente migliorata sotto un dosaggio di baclofen intratecale di 480 µg/die. Questo soggetto ha potuto salire le scale, mentre prima ciò era possibile solo con aiuto. Il paziente n. 12, dopo 8 mesi di terapia intratecale continua con baclofen alla dose di 1200 µg/die, è stato capace di stare in piedi e di compiere qualche passo. Ciò non era stato possibile prima dell'impianto della pompa al baclofen; infatti, pur praticando un'intensa fisioterapia, non si era riusciti a ridurre nel soggetto in questione l'ipertono e, in particolare, la flessione eccessiva della coscia sull'anca e della gamba sulla coscia e l'estensione permanente a livello dell'arto superiore. Anche il paziente n.18, affetto da una grave spasticità con notevole spasmo in flessione agli arti inferiori, ha ottenuto un notevole giovamento dalla somministrazione intratecale di baclofen, nel senso che già, dopo 2 settimane dall'impianto e sotto un dosaggio di 600 µg/die, è riuscito ad assumere la posizione seduta e quella eretta al tavolo da statica. Dato di rilievo fra i risultati ottenuti con la somministrazione di baclofen intratecale

nella spasticità soprasspinale è il miglioramento della funzione vescicale osservato in due dei casi riportati. Il miglioramento dello svuotamento vescicale dopo applicazione intratecale di baclofen nella spasticità spinale è noto in letteratura<sup>14</sup>. Alcuni autori hanno osservato l'aumento della capacità ed il decremento dell'alta pressione vescicale<sup>5,14</sup>. Il paziente n.3 ha riacquisito il controllo vescicale sotto trattamento intratecale con baclofen. Dopo il blocco della pompa è immediatamente diventato incontinente e la spasticità è notevolmente aumentata. Il paziente n.8, che ricorreva al cateterismo intermittente giornalmente già da tre anni e che presentava un eccessivo spasmo dello sfintere, è riuscito ad urinare spontaneamente senza avere residuo vescicale con una dose quotidiana di 280 µg di baclofen. Questi miglioramenti clinici sono stati ulteriormente dimostrati dagli esami urodinamici. Riguardo alle complicazioni tre DAD sono state espianate per infezione della tasca sottocutanea. Un'altra pompa è stata rimossa per deiscenza della sutura a livello della ferita chirurgica. Non abbiamo registrato meningiti o infezioni secondarie dopo i vari riempimenti delle pompe, al contrario di quanto viene riportato in letteratura<sup>12</sup>. Non vi è stata alcuna dislocazione del catetere spinale nei 18 pazienti soprasspinali. Due pazienti hanno sviluppato crisi epilettiche focali, secondariamente generalizzate.

#### DISCUSSIONE

La somministrazione di baclofen intratecale nella spasticità spinale è ampiamente riconosciuta<sup>14,16,20,21,25</sup>, nella spasticità soprasspinale è controversa<sup>3,14,20,22,23</sup>. Poiché l'80% della sostanza rimane nella regione lombare ed il meccanismo patogenetico della spasticità spinale e soprasspinale differisce, è discussa l'inefficacia dell'applicazione lombare nella spasticità soprasspinale<sup>14</sup>. Bassi dosaggi, analoghi a quelli utilizzati nella spasticità spinale sono stati inizialmente impiegati anche nei pazienti affetti da spasticità soprasspinale. La nostra esperienza sui soggetti soprasspinali dimostra che in tali casi sono necessari dosi più alte di almeno il 70% di quelle richieste nel controllo della spasticità spinale. Questo potrebbe essere dovuto, nei traumatizzati craniocerebrali, alle influenze eterogenee delle lesioni traumatiche multifocali soprasspinali sui circuiti motori di controllo deputati alla regolazione della postura; i danni spinali sono più localizzati ed usualmente consistono in un'ipereccitabilità più segmentale. Un'altra spiegazione potrebbe essere identificata nella localizzazione diversa dei recettori GABA<sub>B</sub> coinvolti o nella risposta probabilmente differente dei vari sottotipi di recettori. In alcuni pazienti la diminuzione del tono muscolare e degli

spasmi ha portato a migliori prestazioni motorie, in qualcuno anche la paralisi pseudobulbare si è ridotta con recupero della capacità verbale. Il miglioramento della funzione vescicale, associata ad un decremento della dissinergia sfinterica, in due dei 18 pazienti soprasspinali suggerisce un potenziale effetto del baclofen sul centro pontino della minzione, come viene descritto nei ratti<sup>11,22</sup>. Le crisi epilettiche osservate in due casi potrebbero essere determinate da cicatrici cerebrali post-traumatiche, nonostante la stretta relazione indichi una connessione con l'applicazione intratecale di baclofen<sup>18</sup>. Le meningiti e le infezioni locali sono generalmente evitabili mantenendo assoluta sterilità soprattutto nel corso della procedura di riempimento della pompa<sup>22</sup>. Il rischio di intossicazione è inerente specialmente all'applicazione intratecale dei boli. Uno stretto controllo del paziente da parte di personale esperto è necessario dopo la somministrazione del bolo o durante l'"aggiustamento" della dose giornaliera, soprattutto quando si effettuano aumenti superiori al 30% del dosaggio di base<sup>22</sup>. In ogni caso è di fondamentale importanza la fase di valutazione con boli del farmaco per prevedere meglio l'entità dell'efficacia della terapia a lungo termine sul miglioramento della funzione motoria e della qualità della vita del paziente. Nonostante i rischi connessi a tale metodo, i nostri risultati indicano che il trattamento continuo di baclofen intratecale può essere considerato di scelta nella grave spasticità, incontrollabile con la comune terapia orale antispastica. È particolarmente utile l'impiego del sistema di pompa programmabile telemetricamente.

Tabella I

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI AFFETTI DA SPASTICITA' SOPRASPINALE

N°	Diagnosi	Etá*	Sesso	Durata della malattia**	Follow-up***	Dosaggio finale µg Baclofen/d
1	SAPT	21	M	6.25	0.35	132
2	SAPT	14	M	2	1	456
3	SAPT	14	M	32	46	190
4	SAPT	21	M	7	48	750
5	SAPT	21	M	7.5	26	820
6	SAPT	24	M	6.5	5	700
7	SAIP	15	M	3	6	800
8	M.Little	31	M	372	20	700
9	PPSF	46	M	120	30	330 <sup>C</sup>
10	MAV	17	F	55	15	120
11	SAPT	27	M	12	14	700
12	SAPT	17	M	8	11	1200
13	PPSF	46	M	144	10	70
14	PPSF	49	F	468	73	70
15	SAIP	48	F	5	0.35	400
16	SAPT	37	M	22	3	300
17	SAIP	30	M	4	2	1100
18	ODGB	37	M	84	1	800

Dose media: 535.44  
DS: 343.09

\* Al momento dell'impianto della pompa; in anni.

\*\* Al momento dell'impianto della pompa; in mesi.

\*\*\* In mesi.

SAPT: sindrome apallica post-traumatica.

SAIP: sindrome apallica a genesi ipossica.

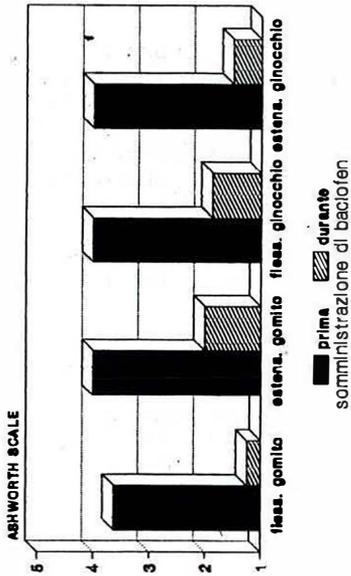
PPSF: paraparesi spastica familiare.

MAV: malformazione artero-venosa.

ODGB: oligodendroglioblastoma.

<sup>C</sup>: complex (dosi differenziate nell'arco delle 24h).

**RIDUZIONE DEL TONO MUSCOLARE IN PAZIENTI  
CON SPASTICITA' SOPRASPINALE SOTTO  
INFUSIONE I. T. CONTINUA DI BAGLOFEN**

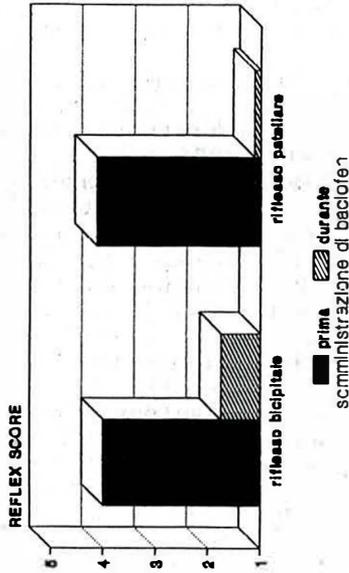


**Fig.1**

**ASHWORTH SCALE**

- 1 - nessun aumento del tono
- 2 - aumento lieve
- 3 - aumento moderato
- 4 - aumento massivo con difficoltà al movimento passivo
- 5 - rigidità senza nessuna possibilità di mobilizzazione passiva

**RIDUZIONE DEI ROT NEI PAZIENTI  
CON SPASTICITA' SOPRASPINALE SOTTO  
INFUSIONE I. T. CONTINUA DI BAGLOFEN**



**Fig.2**

**REFLEX SCORE**

- 0 - areflessia
- 1 - iporeflessia
- 2 - normoreflessia
- 3 - iperreflessia
- 4 - subclono
- 5 - clono

## BIBLIOGRAFIA

1. BOWERY N.G., DOBLE A., HILL D.R., HUDSON A.L., SHAW J.S., TURNBULL M.J., WARRINGTON R.: Bicuculline-insensitive GABA receptors on peripheral autonomic nerve terminals. *Eur.J.Pharmacol.*, 71,53,1981.
2. DAVIDOFF R.A.: Antispastic drugs: Mechanisms of actions. *Ann. Neurol.*, 17,107,1985.
3. DRALLE D., NEUHÄUSER G., TONN J.C.: Intrathecal Baclofen for cerebral spasticity. *Lancet*, ii, 916,1989.
4. FAIGLE J.W., KEBERLE H.: Metabolismus und harmakokinetik von Lioresal. In: BIRKMAYER W. (Ed.), *Aspekte der Muskelspastik*, Verlag Hans Huber, Bern, 1972, pp.94-100.
5. FROST F., NANNINGA J.PENN R., SAVOY S., WU Y.: intrathecal infusion. Effect on bladder management programs in patients with myelopathy. *Am.J.Med.Rehabil.*, 68(3), 112, 1989.
6. GERSTENBRAND F.: *Das traumatische apallische Syndrom*. pringer, Vienna, New York, 1967.
7. HAAS H.L., GREENE R.W., OLPE H.R.: Stereoselectivity of L-baclofen in hippocampal slices of the rat. *Neurosci. Lett.*, 55, 1, 1985.
8. HOWE J.R., ZIEGLGÄNSBERGER W.: D-baclofen does not antagonize the actions of L-baclofen on rat neocortical neurons in vitro. *Neurosci. Lett.*, 72, 99, 1986.
9. KROIN J.S., PENN R.D., BESSINGERR.L., ARZBAECHER R.C.: Reduced spinal reflexes following intrathecal Baclofen in the rabbit. *Exp. Brain Res.*, 54, 191, 1984.
10. LANCE J.W.: Symposium synopsis. In : FELDMAN, YOUNG, KOELLA, (Ed.) *Spasticity: disordered motor control*, Year Book, Chicago, 1980, pp. 485-494.
11. MAGGI C.A., SANTICIOLI P., GIULIANI S., FURIO M., CONTE B., MELI P., GRAGNANI L. and MELI A. (1987): The effects of baclofen on spinal and supraspinal micturition reflexes in rats. *Arch. Pharmacol.* 336: 197-203.
12. MÜLLER H.: Treatment of severe spasticity: results of a multicenter trial conducted in Germany involving the intrathecal infusion of baclofen by implantable drug delivery system. In: LAKKE J.P.W.F., DELHAAS E.M., RUTGERS A.W.F. (Ed.), *parenteral drug therapy in spsticity and parkinson disease*, The Parthenon Publishing Group, Casterton Hall, Canforth, Lancs, 1991, pp. 103-113.
13. MÜLLER H., ZIERSKI J., DRALLE D., BÖRNER U., HOFFMANN O.: The effect of intrathecal baclofen on electrical muscle activity in spasticity. *J. Neurology*, 234, 348, 1987.
14. OCHS G., DELHAAS E.M.: Long term experience with intrathecal use of baclofen in severe spasticity. In: LAKKE J.P.W.F., DELHAAS E.M., RUTGERS A.W.F. (Eds.) *Parenteral Drug therapy in spasticity and Parkinson's disease*, The Parthenon Publishing Group, Casterton Hall, Canforth, Lancs, 1991, pp. 87-102.
15. OCHS G. STRUPPLER A., MEYERSON B.A., LINDEROTH B., GYBELS J., GARDER G.P., TEDDY P., JAMOUS A., WEINMANN P.: Intrathecal baclofen for long term treatment of spasticity: a multicenter study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*: 52, 932, 1989.
16. PENN R.D., KROIN J.S.: Long term intrathecal baclofen infusion for the treatment of spasticity. *J. Neurosurg.*, 66m, 181, 1987.

17. PETERSEN E., PETERSEN T., SCHRÖDER H.D.: Relation between flexor spasms, inhibited detrusor contraction and anal sphincter activity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*: 49, 273, 1986.
18. SALTUARI L.: Status epilepticus a severe complication of intrathecal baclofen overdose. *Lancet* (letter).
19. SALTUARI L., BAUMGARTNER H., KOFLER M., SCHMUTZHARD E., RUSSEGGER L., AICHNER F., GERSTENBRAND F.: Failure of physostigmine in treatment of acute severe intrathecal baclofen intoxication. *N. Engl. J. Med.*, 322, 1533, 1990.
20. SALTUARI L., KOFLER M., KEPPLINGER B., RUSSEGGER L., SCHMUTZHARD E., AICHNER F.: Treatment of spinal and supraspinal spasticity by intrathecal administration of baclofen using a computer assisted pump-system. *Biomed. Tech.*, 35 Suppl. 2P, 131, 1990.
21. SALTUARI L., KRONENBERG M., MAROSI M.J., KOFLER M., RUSSEGGER L., RIFICI C., BRAMANTI P., GERSTENBRAND F.: Indication, efficiency and complications of intrathecal pump supported baclofen treatment in spinal spasticity. *Acta Neurologica*, vol. 14, No. 3 - June 1992.
22. SALTUARI L., KRONENBERG M., MAROSI M.J., KOFLER M., RUSSEGGER L., RIFICI C., BRAMANTI P., GERSTENBRAND F.: Long term intrathecal baclofen treatment in supraspinal spasticity. *Acta Neurologica*, vol. 14, No. 3 - June 1992.
23. SALTUARI L., SCHMUTZHARD E., KOFLER M., AICHNER F., GERSTENBRAND F.: Intrathecal baclofen for intractable spasticity due to severe brain injury. *Lancet*, ii 503, 1989.
24. SAWYNOK J., DICKSON C.: D-Baclofen is an antagonist at baclofen receptor mediating antinociception in the spinal cord. *Pharmacology* 31, 248, 1985.
25. SIEGFRIED J., REA G.L.: Intrathecal application of baclofen in the treatment of spasticity. *Acta Neurochirurgica*, Suppl. 39, 121, 1987.
26. ZIEGLÄNSBERGER W., HOWE J.R., SUTOR B.: The neuropharmacology of baclofen. In: Müller H. (Eds.), *Local Spinal Therapy of Spasticity*, Springer, Heidelberg, 1988, pp. 37-49.

CENTRO DI RIABILITAZIONE NEUROMOTORIA S. LUCIA

**11**

**SEZIONE RICERCA**  
***i* QUADERNI**



**LA SINDROME POST-COMATOSA**

**Atti del Convegno**  
**5 dicembre 1992**