

PLACE DU BACLOFENE INTRATHECAL DANS LE TRAITEMENT DU TETANOS GRAVE EN MILIEU TROPICAL

N. ENGRAND, G. VILAIN, A. ROUAMBA, D. BENHAMOU

RESUME • La mortalité du tétanos reste élevée en pays tropical, en raison des difficultés de mise en œuvre des techniques de myorelaxation et de réanimation respiratoire. Le baclofène est un agoniste des récepteurs GABA_B, qui rétablit *in situ* l'inhibition physiologique du motoneurone \square , bloquée par la neurotoxine tétanique. Il a été proposé, à forte dose en administration intrathécale (IT), comme alternative aux techniques de sédation conventionnelle, y compris dans certains cas à l'anesthésie générale avec l'intubation trachéale. Cette revue rapporte une expérience personnelle et fait le point sur la littérature concernant le baclofène IT dans le traitement du tétanos sévère. Bien que les études statistiques soient difficiles à réaliser, il semble que le baclofène IT soit efficace sur la rigidité musculaire du tétanos, et qu'il permette une diminution du recours à la sédation profonde et à l'intubation trachéale, améliorant ainsi le pronostic. Néanmoins, son index thérapeutique étroit et son importante variabilité pharmacodynamique interindividuelle doivent probablement faire réserver son utilisation aux cas de tétanos sévères qui auraient imposé l'intubation trachéale en son absence. Cette technique relativement simple et peu onéreuse devrait apporter un réel progrès dans le traitement du tétanos grave, en particulier en milieu tropical.

MOTS-CLES • Tétanos - Baclofène - Myorelaxant - Afrique Noire - Burkina Faso.

VALUE OF INTRATHECAL BACLOFEN IN MANAGEMENT OF SEVERE TETANUS IN DEVELOPING COUNTRIES

ABSTRACT • Tetanus continues to be a cause of high mortality in developing countries, where resources for muscle relaxation and respiratory support are not readily available. Baclofen, a GABA_B receptor agonist, directly restores physiologic inhibition of \square motoneuron, that is blocked by tetanus toxin. Its use has been suggested at high dosage by intrathecal (IT) route, as part of the treatment of tetanus-induced contractures, and to limit the need for general anesthesia and for tracheal intubation in afflicted patients. This review reports personal experience and focuses on published data about IT baclofen for severe tetanus. Although statistical analysis are difficult to perform, IT baclofen appears to be effective in resolving muscle rigidity and in avoiding the need for deep sedation and for tracheal intubation, thus achieving lower mortality. Nevertheless, IT baclofen has a narrow therapeutic range, and a large interindividual pharmacodynamic variability. Thus, its use should be reserved for patients who would have been intubated without it. IT baclofen is a fairly simple and cost-effective modality, with significant advantages for management of severe tetanus, especially in tropical environment.

KEY WORDS • Tetanus - Baclofen - Musclerelaxants - Black Africa - Burkina Faso.

Med. Trop. • 2000 • 60 • 385-388

Le tétanos a quasiment disparu des pays développés : 29 cas ont été déclarés en France en 1997 (1). Mais il reste responsable de plus de 500 000 décès par an dans le monde, principalement dans les pays en développement (2). En l'absence de traitement spécifique rapidement efficace, la prise en charge du tétanos grave repose avant tout sur les mesures symp-

tomatiques de réanimation qui permettent de passer le cap de l'évolution naturelle de la maladie. Ainsi, le traitement de référence vise-t-il à supprimer la rigidité musculaire par l'administration d'agents myorelaxants : benzodiazépines à fortes doses, voire curarisation prolongée, laquelle impose le recours à la ventilation mécanique. En milieu tropical, la sédation profonde et la ventilation mécanique sont des techniques difficiles à mettre en œuvre du fait du manque de matériel fiable et de personnel spécialisé. Il s'ensuit que la mortalité du tétanos y est principalement liée à la survenue, le plus souvent précoce, d'une détresse respiratoire aiguë, soit au décours d'un spasme laryngé ou diaphragmatique, soit par encombrement bronchique ou par inhalation.

Le baclofène est un agoniste de synthèse des récepteurs GABA_B médullaires, qui constitue actuellement l'un des traitements de référence des spasticités d'origine médullaire (sclérose en plaques, traumatisme médullaire...). En raison

• Travail du Département d'Anesthésie-Réanimation (N.E., Anesthésiste-réanimateur; D.B., Professeur, Chef de Service adjoint) du Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, du Service d'Anesthésie (G.V., Anesthésiste-réanimateur, Chef de Service) de la maternité Issaka Gazobi, Niamey, Niger, et du Service de Réanimation (A.R., Anesthésiste-Réanimateur, Chef de Service) du Centre Hospitalier National Sanou Souro, Bobo Dioulasso, Burkina Faso.

• Correspondance : N. ENGRAND, Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre • Fax: 33 1 45 21 28 75 • e-mail : dar.reanimation@bct.ap-hop-paris.fr •

• Article sollicité.

de sa capacité à inhiber la toxine tétanique sur son propre site d'action, son utilisation par voie intrathécale (IT) a été proposée pour le traitement des contractures du tétanos grave par Müller et Coll. en 1986 (3), puis par Saissy et Coll. en 1992, dans le but de surseoir à l'intubation trachéale (4).

PATIENTS ET METHODES

Dans une étude réalisée à l'hôpital national de Bobo Dioulasso (Burkina Faso), comparant une série de 14 patients atteints de tétanos grave traités par baclofène intrathécal, à une série historique de 11 patients traités de manière conventionnelle (diazépam IV ou sédation profonde avec intubation et ventilation mécanique), nous avons pu mettre en évidence l'intérêt du baclofène intrathécal (5). Chez les patients traités par baclofène, le cathéter intrathécal était mis en place le plus tôt possible, sous sédation par diazépam IV, au travers d'une aiguille de Tuohy (matériel d'anesthésie péridurale) dans l'espace sous-archnoïdien au niveau lombaire, sur une longueur de 3 à 4 cm en direction céphalique. La première dose de baclofène (Lioresal® Novartis Pharma SA, Rueil Malmaison, France) était administrée en bolus de 500 à 1 000 µg. Le relais était effectué par perfusion continue (500 à 2 000 µg/jour, concentration : 50 µg/ml) ou par bolus quotidiens (même doses, concentrations : 250 à 500 µg/ml). La posologie, réévaluée toutes les 12 heures, devait permettre un compromis satisfaisant entre les effets recherchés (résolution des contractures paroxystiques et intermittentes, absence de spasme laryngé ou diaphragmatique) et les effets indésirables (trouble de conscience, bradypnée, hypotension artérielle, bradycardie). Du diazépam ou du midazolam IV était ponctuellement administré en cas de geste invasif. Le sevrage du baclofène était réalisé après plusieurs jours de résolution complète, par paliers de 500 µg tous les 2 jours. En cas de récurrence des spasmes, la posologie correspondant à celle du palier précédent était reprise. La survenue d'effets indésirables imposait l'interruption du baclofène jusqu'à sa récupération. En cas de dépression respiratoire imposant l'intubation trachéale, quel qu'en soit la cause, une trachéotomie était réalisée dans les 24 heures, mais le patient était laissé en ventilation spontanée et le baclofène était maintenu. En cas d'incapacité à ventiler spontanément de façon satisfaisante ou d'échec de contrôle des spasmes, le patient était anesthésié (thiopenthal, morphiniques et éventuellement curares), placé sous ventilation mécanique et le baclofène était interrompu. Chez 12 patients, la résolution de la rigidité musculaire par le baclofène intrathécal à la posologie quotidienne moyenne de $1\,225 \pm 309$ µg/jour a été satisfaisante, mais le plus souvent, le trismus et la dysphagie ont persisté. Les deux derniers patients ont dû être intubés puis trachéotomisés, en raison d'une obstruction bronchique et d'un laryngospasme, mais la ventilation mécanique et la curarisation n'ont pas été nécessaires. La durée moyenne de traitement par baclofène a été de 19 ± 8 jours chez les survivants. Il y a eu 5 décès sur 14 (35,7 p. 100) : pour 2 patients, le décès était en rapport avec la persistance des spasmes, en particulier diaphragmatiques, pour les 3 autres, avec des manifestations cardiovasculaires, pro-

bablement par hyperactivité sympathique dans un contexte de grande hyperthermie, supérieure à 40°C, sans infection associée. En résumé, la diminution du recours à l'intubation trachéale entre le groupe baclofène IT et le groupe sédation conventionnelle n'était pas significative (14 p. 100 vs 45 p. 100, $p = 0,10$), au contraire de la diminution du recours à la sédation profonde (0 p. 100 vs 45 p. 100, $p = 0,01$), et de la diminution de la mortalité (36 p. 100 vs 82 p. 100, $p = 0,03$).

DISCUSSION

L'utilisation du baclofène IT permet donc dans notre expérience d'éviter de recourir à l'intubation trachéale et, à défaut, à la ventilation mécanique sous anesthésie générale. Cet aspect, qui a déjà été souligné par Saissy (4), revêt une importance particulière en milieu tropical. En effet, les complications de la sédation et de la ventilation mécanique, infectieuses, traumatiques et thrombo-emboliques, y sont très difficiles à prévenir, de sorte qu'il est parfois préférable de dissocier intubation trachéale et ventilation mécanique. Le cas du tétanos est à cet égard d'autant plus exemplaire que l'indication de l'intubation repose le plus souvent sur le contrôle des voies aériennes et que la ventilation mécanique implique obligatoirement une sédation profonde. Une équipe sri-lankaise s'est d'ailleurs récemment intéressée à un autre traitement (magnésium intraveineux) permettant de surseoir à la ventilation mécanique et à la sédation chez des patients tétaniques trachéotomisés (6).

Dans les pays en développement, les moyens matériels et humains restent très inférieurs à ceux des pays occidentaux, tant en terme de disponibilité que de fiabilité, et l'utilisation de la ventilation mécanique donne des résultats plus aléatoires que dans les pays développés. En conséquence, les résultats d'un tel essai sont difficilement extrapolables aux pays développés. Dans une unité de soins intensifs occidentale, l'utilisation du baclofène IT aurait probablement conduit à une mortalité moindre, mais son bénéfice par comparaison à la sédation conventionnelle associée à la ventilation mécanique aurait aussi été moins net.

Dans les pays développés, la mortalité du tétanos se situe toujours actuellement entre 20 et 50 p. 100 (1, 7). Néanmoins, bien que peu de données soient disponibles dans la littérature, elle est probablement beaucoup plus importante dans les pays en développement. Elle atteignait par exemple 74 p. 100 dans une série gabonaise de 34 cas, malgré la disponibilité d'assistance respiratoire (8). Dans notre série, le taux de mortalité du groupe témoin est élevé, mais celui du groupe baclofène atteint une valeur comparable à celle des pays développés.

L'hyperactivité sympathique et la mort subite sont des complications fréquentes et sévères du tétanos (2). Dans une série vénézuélienne de 641 cas (9), la mort subite par hyperactivité végétative représentait même la première cause de mortalité (39 p. 100). Dans notre étude, même si les causes de décès n'ont pu être statistiquement comparées entre les 2 groupes, il semble que ce soit la mortalité liée aux spasmes musculaires et aux complications de la ventilation mécanique qui diminue dans le groupe baclofène.

A ce jour, 43 cas de tétanos grave de l'adulte traités par baclofène IT ont été rapportés (10-23), dont 25 en Afrique. Le baclofène IT est généralement apparu efficace sur la rigidité musculaire du tétanos. Il a toutefois dû être arrêté en raison de l'absence d'efficacité ou d'effets indésirables dans 7 cas et 6 patients sont décédés. Dans 26 des 30 autres cas, la durée d'administration du baclofène était en moyenne de 18 ± 10 jours (de 8 à 52 jours). L'ensemble des auteurs a souligné le bon respect du transit intestinal, permettant l'alimentation entérale, ce qui est particulièrement important en milieu tropical où l'alimentation parentérale est rarement disponible.

La neurotoxine tétanique agit dans la corne antérieure de la moelle épinière en bloquant l'inhibition pré-synaptique des motoneurons par les interneurons inhibiteurs et les cellules de Renshaw (24). Cet effet qui semble sélectif sur les synapses inhibitrices GABAergiques B et glycinergiques (24), induit une activité anarchique des motoneurons à l'origine de la contracture et des « convulsions spinales » observées au cours du tétanos. Le baclofène est un agoniste des récepteurs GABA_B, dont la stimulation induit une inhibition pré et post-synaptique des motoneurons. Il se pose donc comme le traitement de choix de la rigidité musculaire du tétanos, puisqu'il rétablit *in situ* l'inhibition physiologique du motoneurone, d'où le relâchement musculaire. Toutefois, pour être actif sur les spasmes du tétanos, le baclofène doit être administré à des doses beaucoup plus importantes que dans le traitement des spasticités chroniques : respectivement de 250 à 2000 µg/jour (20) versus 25 à 500 µg/jour généralement (25, 26). Bien qu'aucune étude ne l'ait quantifiée précisément, il existe à l'évidence dans le tétanos, comme dans les spasticités médullaires, une relation effet-dose du baclofène sur le relâchement musculaire. En effet, toutes les séries rapportent une meilleure efficacité sur la spasticité lors de l'augmentation des doses.

Du fait de sa faible liposolubilité, le baclofène diffuse mal à travers la barrière hémocéphalique (27). La voie intrathécale permet d'obtenir des concentrations intramédullaires efficaces, qu'il serait impossible d'atteindre par voie systémique sans effet secondaire central (16, 27). Des trois seules études qui ont exploré la pharmacocinétique du baclofène IT (27-29) on peut conclure: 1-que le passage du baclofène du LCR vers le plasma et vice versa est minime, 2-que lors de la perfusion lombaire continue, la concentration lombaire de baclofène est environ 4 fois supérieure à la concentration cisternale (ce qui explique certainement la meilleure efficacité du baclofène sur la contracture des membres inférieurs que sur celle des membres supérieurs et de la face, rapportée dans toutes les études), 3-que sa distribution le long du névraxe et sa clairance pourraient n'être respectivement que le fait de la circulation et durablement de LCR (environ 20 ml/h) (30). Dans le traitement du tétanos (4, 10, 20) comme dans celui des spasticités médullaires (29, 31) le délai d'action du baclofène injecté en bolus intrathécal est de 1 à 2 heures. Sa durée d'action varie selon les patients et selon la dose administrée (29), entre 12 et 48 heures dans le tétanos pour des doses comprises entre 500 et 1 500 µg (4, 10).

Les principales complications du baclofène IT rapportées au cours du tétanos sont des troubles de conscience avec ou sans dépression respiratoire, et des troubles cardiovasculaires (hypotension artérielle, bradycardie). En raison des posologies utilisées, ces effets paraissent beaucoup plus fréquents et sévères que lors du traitement des spasticités chroniques. Des cas de coma plus ou moins profonds ont été rapportés après des doses variables, parfois avant même que la posologie nécessaire à la résolution des spasmes ait été atteinte (4, 12, 20). Un niveau normal de conscience était le plus souvent récupéré à l'interruption du baclofène (5, 13, 14), mais l'intubation du patient a parfois été nécessaire (4, 12). Certains cas de coma ont été traités par le flumazénil (16, 19, 20), bien que l'efficacité de cet antidote soit controversée (18, 32). Ces constatations concordent avec notre expérience, dans laquelle les troubles de conscience sont fréquents (8 cas sur 14 patients), avec une dose dépendance probable et une potentialisation évidente par les benzodiazépines. Cette dépression centrale semble davantage liée à un surdosage qu'à une accumulation du produit (11, 15), puisqu'elle serait plutôt constatée lors des premières injections (4) et plus fréquente après l'administration en bolus (20). Cependant, l'imputabilité au baclofène des effets indésirables est souvent difficile, dans la mesure où d'une part les troubles de conscience surviennent généralement dans un contexte d'association du baclofène à d'autres médicaments sédatifs, et d'autre part les troubles cardio-vasculaires peuvent être, au moins en partie, le fait de la maladie elle-même. Au total, le baclofène IT a un index thérapeutique assez étroit (12) et une nette variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique interindividuelle (20), influencée notamment par l'âge du sujet (4). Cette caractéristique, ajoutée à la gravité potentielle des complications du baclofène IT doit faire réserver son utilisation aux unités qui disposent de moyens de réanimation respiratoire.

La majorité des auteurs s'accorde sur le fait que l'administration en bolus exposerait à un risque d'effets indésirables supra-spinaux plus important que l'administration continue (33, 34) en raison du pic de concentration intrathécale plus élevé. De plus, l'administration en bolus exposerait à une distribution céphalique du produit plus étendue et plus aléatoire que l'administration continue (35). Dans notre étude toutefois, l'administration du baclofène IT de façon continue plutôt que par bolus n'a pas diminué significativement les troubles de conscience.

En raison du risque d'infection sévère lié à la présence d'un cathéter IT, Saissy et Coll. ont recommandé en 1991 d'administrer le baclofène par ponctions lombaires itératives (14). Toutefois, ce mode d'administration est inconfortable pour le patient et techniquement difficile puisque les ponctions lombaires sont pratiquées au moment où les spasmes réapparaissent, donc en position d'hyperlordose. Par ailleurs, ni nos trois cas de méningite, ni les deux seuls cas rapportés dans la littérature (11, 22), n'ont eu d'évolution défavorable. A l'évidence, la mise en place du cathéter et toutes ses manipulations ultérieures doivent être effectuées avec les plus grandes précautions d'asepsie et des contrôles bactériologiques doivent être réalisés régulièrement.

CONCLUSION

le baclofène IT apparaît comme une technique efficace sur les paroxysmes et la contracture musculaire intercritique du tétanos grave, qui permet dans un certain nombre de cas d'éviter le recours à l'intubation trachéale et à la curarisation, à condition d'être instituée le plus précocement possible. Sa simplicité et son coût modéré la rendent aisée à mettre en œuvre, particulièrement en milieu tropical où les moyens de réanimation sont limités. Toutefois, le baclofène IT présente un index thérapeutique assez étroit avec une variabilité interindividuelle pharmacocinétique et pharmacodynamique importante et expose de ce fait à des complications potentiellement sérieuses. Il est par conséquent important de sélectionner ses indications. A notre avis, son utilisation doit être réservée aux cas de tétanos qui auraient imposé l'intubation trachéale en son absence (score de Dakar 2, grade II ou III de Mollaret), et non aux cas de tétanos de gravité modérée pour lesquels la myorelaxation par les benzodiazépines est le plus souvent suffisante.

REFERENCES

- 1 - REBIERE I. - Le tétanos en France en 1997. Bulletin Epidémiologique Annuel n°2, France, 1997. *BEH* 1999; N° Spécial : 77-79.
- 2 - SMITH M.D. - Tetanus - In «COOK GC. - Manson's tropical diseases, 20th Edition». WB Saunders ed., London, 1996, pp 906-913.
- 3 - MULLER H., BORNER U., ZIERSKI J., HEMPELMANN G. - Intrathecal baclofen in tetanus. *Lancet* 1986; **1** : 317-318.
- 4 - SAISSY J.M., DEMAZIÈRE J., VITRIS M. et Coll. - Treatment of severe tetanus by intrathecal injection of baclofen without artificial ventilation. *Intensive Care Med.* 1992; **18** : 241-244.
- 5 - ENGRAND N., GUEROT E., ROUAMBA A., VILAIN G. - The efficacy of intrathecal baclofen in severe tetanus. *Anesthesiology* 1999; **90** : 1773-1776.
- 6 - ATTYGALLE D., RODRIGO N. - Magnesium sulphate for control of spasms in severe tetanus. Can we avoid sedation and artificial ventilation? *Anaesthesia* 1997; **52** : 956-962.
- 7 - PREVOTS R., SUTTER R.W., STREBEL P.M. et Coll. - Tetanus surveillance- United States 1989-1990. *MMWR CDC Surveillance Summaries* 1992; **41** : 1-9.
- 8 - OKOME-KOUAKOU M., HAJE A., NGAKA D. et Coll. - Tétanos à Libreville : analyse hospitalière de trente-quatre cas. *Sante* 1997; **7** : 251-255.
- 9 - TRUJILLO M.H., CASTILLO A., ESPANA J. et Coll. - Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus. Analysis of 641 cases. *Chest*. 1987; **92** : 63-65.
- 10 - MULLER H., BORNER U., ZIERSKI J., HEMPELMANN G. - Intrathecal baclofen for treatment of tetanus-induced spasticity. *Anesthesiology* 1987; **66** : 76-79.
- 11 - MULLER H., ZIERSKI J., BORNER U., HEMPELMANN G. - Intrathecal baclofen in tetanus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988; **531** : 167-173.
- 12 - ROMIJN J.A., VAN LIESHOUT J.J., VELIS D.N. - Reversible coma due to intrathecal baclofen (letter). *Lancet* 1986; **2** : 696.
- 13 - SAISSY J.M., RAUX O., GOHARD R., DIATTA B. - Tétanos sévère et baclofène intrathécal. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1990; **9** : 183-184.
- 14 - DEMAZIERE J., SAISSY J.M., VITRIS M. et Coll. - Intermittent intrathecal baclofen for severe tetanus. *Lancet* 1991; **1** : 427.
- 15 - KARP P., WYSS E., MONS P. et Coll. - Traitement du tétanos par le baclofène intrathécal. *Rean. Soins intens. Med. Urg.* 1991; **7** : 304.
- 16 - SAISSY J.M., VITRIS M., DEMAZIERE J. et Coll. - Flumazenil counteracts intrathecal baclofen-induced central nervous system depression in tetanus. *Anesthesiology* 1992; **76** : 1051-1053.
- 17 - PELLANDA A., CALDIROLI D., VAGHI G.M., BONELLI S. - Treatment of severe tetanus by intrathecal infusion of baclofen. *Intensive Care Med.* 1993; **19** : 59.
- 18 - SICIGNANO A., LORINI F.L. - Does flumazenil antagonize baclofen? *Intensive Care Med.* 1994; **20** : 533.
- 19 - B ROCK H., MOOSBAUER W., GABRIEL C., NECEK S. - Treatment of severe tetanus by continuous intrathecal infusion of baclofen. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995; **59** : 193-194.
- 20 - DRESSNANDT J., KONSTANZER A., WEINZIERL F.X. et Coll. - Intrathecal baclofen in tetanus: four cases and a review of reported cases. *Intensive Care Med.* 1997; **23** : 896-902.
- 21 - FRANCOIS B., CLAVEL M., DESACHY A. et Coll. - Injection intrathécale continue de baclofène en cas de tétanos généralisé. *Presse Med.* 1997; **26** : 1045-1047.
- 22 - BOOTS R.J., LIPMAN J., O'CALLAGHAN J. et Coll. - The treatment of tetanus with intrathecal baclofen. *Anaesth. Intensive Care* 2000; **28** : 438-442.
- 23 - TRAMPITSCH E., KRUMPHOLZ R., LIKAR R. et Coll. - Continuous intrathecal administration of baclofen in severe tetanus. *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 2000; **35** : 532-533.
- 24 - BLECK T.P., BRAUNER J.S. - Tetanus. -In «SCHELD W.M., WHITLEY R.J., DURACK D.T. - Infections of the Central Nervous system 2nd ed». Lippincott-Raven Published., Philadelphia, 1997, pp 629-647.
- 25 - COFFEY J.R., CAHILL D., STEERS W. et Coll. - Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin : result of a long-term multicenter study. *J. Neurosurg.* 1993; **78** : 226-232.
- 26 - LEWIS K.S., MUELLER W.M. - Intrathecal baclofen for severe spasticity secondary to spinal cord injury. *Ann. Pharmacother.* 1993; **27** : 767-774.
- 27 - KROIN J.S., PENN R.D. - Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of lumbar intrathecal baclofen - In «LAKKE J.P., DELHAAS E.M., RUTGERS A.W. - Parenteral drug therapy in spasticity and parkinson's disease ». Parthenon ed., Camforth, Park Ridge, 1992, pp 66-77.
- 28 - MULLER H., ZIERSKI J., DRALLE D. et Coll. - Pharmacokinetics of intrathecal baclofen - In «MULLER H., ZIERSKI J., PENN R.D. - Local spinal therapy of spasticity ». Springer-verlag ed., Berlin-Heidelberg, 1988, pp 223-226.
- 29 - SALLERIN-CAUTE B., LAZORTHES Y., MONSARRAT B. et Coll. - CSF baclofen levels after intrathecal administration in severe spasticity. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991; **40** : 363-365.
- 30 - KROIN J.S., ALI A., YORK M., PENN R.D. - The distribution of medication along the spinal canal after chronic intrathecal administration. *Neurosurgery* 1993; **33** : 226-230.
- 31 - PENN R.D., KROIN J.S. - Continuous intrathecal baclofen for severe spasticity. *Lancet* 1985; **2** : 125-127.
- 32 - BYRNES S.M., WATSON G.W., HARDY P.A. - Flumazenil: an unreliable antagonist in baclofen overdose. *Anaesthesia* 1996; **51** : 481-482.
- 33 - PENN R.D., KROIN J.S. - Intrathecal baclofen (letter). *N. Engl. J. Med.* 1989; **321** : 1414-1415.
- 34 - SILBERNT P.L., STOLP-SMITH K.A. - Intrathecal baclofen in tetanus : alternative methods of administration. *Anesthesiology* 1993; **79** : 199-200.
- 35 - HUGENHOLTZ H., NELSON R.F., DEHOUX E. - Intrathecal baclofen, the importance of catheter position. *Can. J. Neurol. Sci.* 1993; **20** : 165-167.