

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

施打肉毒桿菌毒素來治療逼尿肌尿道外括約肌失調的療效  
評估

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC94-2314-B-040-005-

執行期間：94年08月01日至95年07月31日

執行單位：中山醫學大學醫學系

計畫主持人：畢柳鶯

共同主持人：黃玉慧，陳順郎

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 95 年 10 月 27 日

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

施打肉毒桿菌素來治療逼尿肌尿道外括約肌失調的療效評估

Effects of botulinum toxin injection in treating detrusor-external  
sphincter dyssynergia

計畫編號：NSC 94-2314-B-040-005

執行期限：94年8月1日至95年7月31日

主持人：畢柳鶯 中山醫學大學醫學系

共同主持人：黃玉慧 中山醫學大學醫學系

陳順郎 中山醫學大學附設醫院

## 一、中文摘要

在脊髓損傷病人的泌尿功能障礙中，逼尿肌—尿道外括約肌失調是危害上尿路系統的主要原因。它會造成尿道出口阻塞，增加解尿時的膀胱內壓及增加殘尿量，引起尿路感染，膀胱輸尿管逆流及水腎，這些變化最終會將病人導向腎臟衰竭。這些泌尿系統的變化，是促進脊髓損傷患者死亡的第二常見原因。目前用來治療逼尿肌—尿道外括約肌失調的方法包括口服降張力藥物及括約肌切開術，這兩者因為有全身性副作用或失敗率高，而無法達到滿意的治療效果。

肉毒桿菌毒素 A(Botulinum toxin type A)作用在神經末梢，抑制乙醯膽鹼

的釋放，而達到降低骨骼肌肉張力的目的，目前已成功被用於治療頭頸，軀幹及四肢的肌肉痙攣。自 1988 年以來，陸續有學者發表肉毒桿菌毒素於治療逼尿肌—尿道外括約肌失調的病人的療效。在這些研究中，沒有人提到尿道外括約肌肌電圖的變化，大部分以尿動力學或殘尿量的變化來顯示肉毒桿菌素的效果。多數學者認為肉毒桿菌素可以降低尿道壓力，但對於逼尿肌壓力和殘尿量的改善，則有不一致的看法。有些作者認為尿道內括約肌不能放鬆，是臨床效果不佳的可能原因之一。

本研究設計為收集脊髓損傷併有單純逼尿肌—尿道外括約肌失調患者（經由膀胱顯影檢查排除內括約肌無法放鬆的患者），這些患者接受經由膀胱內視鏡施打肉毒桿菌素於尿道外括約肌上，在施打前後，接受尿動力學檢查，包括膀胱灌流壓力檢查

(cystometrogram), 整合式肌電圖 (integrated EMG)及尿道壓力檢查 (urethral pressure profile)。

研究結果為, 共有 16 個脊髓損傷併有單純逼尿肌—尿道外括約肌失調患者接受治療。有四個病人在施打肉毒桿菌素之前有自主神經反射異常的症狀, 在注射後均獲得緩解。患者的殘尿量降低百分比平均為 46.8%, 有顯著改善( $p<0.001$ )。在尿動力學檢查方面, 膀胱灌注壓力檢查的最大尿道壓力, 整合式肌電圖及解尿時膀胱內壓均有明顯下降 (平均降低百分比分別為 19.1%, 21.3%及 23.9%), 尿道壓力檢查的最大尿道壓也有明顯降低 (平均降低百分比為 25.7%), 都達到統計學上的差異 ( $p<0.05$ )。最大膀胱內壓的變化則未達統計學上的差異。

最大膀胱內壓沒有明顯降低的原因, 可能是逼尿肌本身的張力所致或觀察時間太短。在膀胱出口阻塞獲得改善後, 逼尿肌需多久的時間才能降低原來的張力, 可能需要多幾次的追蹤尿動力學檢查才能知道。

因為解尿時膀胱內壓是脊髓損傷患者將來是否會有泌尿系統損傷的預後因子之一, 故肉毒桿菌素對於脊髓損傷併有逼尿肌—尿道外括約肌患者, 除了能減少殘尿量, 改善臨床症狀, 對於後續的尿路系統損傷, 應有預防的作用。

**關鍵詞:** 脊髓損傷, 尿動力學, 尿道外括約肌, 肉毒桿菌素

## Abstract

Detrusor-external sphincter dyssynergia (DESD) is a common cause of bladder outlet obstruction in SCI patients and results in high intravesical pressures, poor bladder emptying associated with recurrent febrile urinary tract infections, vesico-ureteral reflux and hydronephrosis, leading to progressive renal damage. Oral intake of spasmolytic agents and sphincterotomy are currently two main treatments of detrusor-external sphincter dyssynergia. They are not satisfactory in treating this disorder because of systemic side-effects or high failure rate.

Botulinum –A toxin inhibits release of acetylcholine from the neuromuscular junction and has been used successfully in the treatment of focal dystonia and spasticity of skeletal muscles over face, neck, pharynx and limbs. There had been some studies investigating the effect of botulinum –A toxin in treating DESD since the first study of Dykstra on 1988. There were no mentions of EMG change in these studies, but urodynamic data were presented. Most of the investigators reported the reduction of urethral pressure by botulinum toxin injection to the external urethral sphincter. There were some disagreements about the influence on intravesical pressure and post-voiding residual volume. One reason of poor effect may be the concurrent spasticity of internal urethral sphincter.

We designed this study to collect SCI patients with pure DESD, excluding those with spasticity of internal urethral sphincter (bladder neck closed on cystography). They received transurethral (cystoscopic) injection of botulinum –A toxin to the external urethral sphincter. The parameters of urodynamics and clinical symptoms/signs of dysuria before and after the injection were collected and compared. They include: post-void residual volume (PVR) and symptoms/signs of autonomic dysreflexia (AD); maximal urethral pressure, maximal intravesical pressure, leak point pressure and summated EMG on cystometrogram (CMG); and maximal pressure on urethral pressure profile (UPP).

We enrolled a total of 16 SCI patients with pure DESD. Four patients with symptoms/signs of AD while voiding got improved after the injection. The PVR was significantly reduced with average reduction percentage of 46.8% ( $p < 0.001$ ). The maximal urethral pressure on both CMG and UPP, the leak point pressure and summated EMG also showed significant reduction with average reduction percentage of 19.1%, 25.7%, 23.9% and 21.3% ( $p < 0.05$ ). There was no significant change of maximal intravesical pressure.

The reasons why the intravesical pressure did not change may be the short duration of following up and the spasticity of detrusor muscle due to upper

motor neuron injury. The true response of detrusor to botulinum toxin injection needs further following up of these patients.

Since leak point pressure was considered a prognostic factor for urinary tract damage in SCI patients, botulinum –A toxin injection could not only improve the symptoms/signs of dysuria, but also decrease the possibility of further urinary tract damage by decreasing voiding pressure.

**Key words:** spinal cord injury, urodynamic study, urethral sphincter, bolulinum toxin

## 二、緣由與目的

根據早期的文獻報告，有很長一段時間，泌尿系統病變一直是造成脊髓損傷病患死亡的首要原因[1]。這種現象，直到最近二十幾年，才因長期膀胱照護觀念及醫療技術的進步，使得其致死率有明顯下降[2, 3]。即使如此，脊髓損傷患者仍有相當高比例會產生泌尿系統病變，且這仍被認為是促進死亡的第二常見原因[4]。

脊髓損傷患者的膀胱功能障礙中，逼尿肌—括約肌共濟失調是很常見—它可以出現在96%的薦髓以上受傷之病人[5]，且是導致慢性腎衰竭的重要原因之一[4]。這種功能障礙的定義是在逼尿肌收縮

時，尿道括約肌也同時收縮，導致排尿困難，或產生很高的膀胱內壓來排尿。如果膀胱長期處於這種高壓且高殘尿量的狀況下，就可能產生膀胱輸尿管逆流，反覆泌尿道感染，或水腎，最後導致腎衰竭[6, 7]。針對逼尿肌—括約肌共濟失調，目前並沒有理想的處置方法。目前最有效的作法是做括肌切開術。這個施行已久的方法，仍有相當比例的併發症及 15-40%的再開刀率[8, 9]。其他侵入性療法：如背根神經切除加腹根神經刺激術只能用在某些特定條件的病人[10]；尿道括約肌的氣球擴張術或放置支架，則仍缺乏長期的研究，無法廣泛施行[11]。在保守療法方面，單純藥物治療，如甲型交感神經阻斷劑或肌肉鬆弛劑，通常沒有辦法達到很好的治療效果，且有明顯的副作用[11, 12]。一些幫助病人解尿的手法，如恥骨上敲擊或壓迫腹部解尿(Crede maneuver)，雖然可以促進膀胱排尿，但這些可能讓膀胱內壓更高[6]。有些病人會嘗試間歇導尿法達成膀胱排空的目的，但長期重複插入導尿管，使病人仍暴露於相當比例的尿路感染和尿道狹窄的危險中[4, 13]。

近幾年來，肉毒桿菌毒素被發現可經由抑制神經末梢乙醯膽鹼的釋放而造成肌肉放鬆，已被成功運用在治療頭頸部及四肢肌肉的痙攣[14-17]，且因其為局部施打在肌肉

上，可以避免傳統抗痙攣藥物引起的全身性副作用，是目前治療局部肌肉痙攣最熱門的方法。而用肉毒桿菌毒素來治療脊髓損傷患者的泌尿功能障礙，最早可追溯到 1988 年 Dykstra 的第一篇報導[18]。他收集了 11 個脊髓損傷併有逼尿肌—尿道外括約肌失調患者，經由會陰部或由膀胱內視鏡將肉毒桿菌毒素打到尿道外括約肌，每個人需重複施打到 5 次，逐次增加劑量，結果可使尿道壓及餘尿量下降及改善自主神經失調症狀。Schurch 在 1996 年的研究報告中[19]，參與的病人較多（24 人），但其施打方法仍分經由會陰部及膀胱內視鏡兩種，且使用的藥物有 Botox 及 Dysport 兩種商品，其結果是 20-48% 病人可降低尿道壓及改善自主神經失調症狀，但並未描述不同施打方法或商品效果是否有不同。在這兩位學者之後，陸續至今，都有人發表 Botox 對於尿道外括約肌痙攣的治療[20-22]。花蓮慈濟醫院泌尿科郭漢崇醫師於 2003 年的 journal of urology 發表的文章中，收集了 103 個病人（其中有 29 個是逼尿肌—尿道外括約肌失調的病人），經由膀胱內視鏡施打肉毒桿菌素於尿道外括約肌，並描述施打肉毒桿菌素之後的解尿壓力，尿流速，膀胱容量及殘尿量的變化，是國內有關此法最大型的研究[23]。

在這些先驅研究中，多半認為肉毒桿菌素可以降低尿道壓力，但對於膀胱內壓卻有不同的看法，對於最大膀胱內壓，Gallien 認為會降低[21]，Schurch 和 de Seze 的研究則顯示沒有差異[19, 20]。Dykstra, Phelan

和郭醫師評估排尿時的膀胱壓力，認為有明顯降低[22-24]。對於殘尿量的變化，Dykstra 及 Phelan 報告殘尿量會降低，然而 Schurch, Gallien 及郭醫師則認為沒有差異。這些研究並沒有描述肌電圖的變化，且因為未排除逼尿肌—尿道內括約肌失調的患者，可能導致尿道壓力有降低，但殘尿量或膀胱內壓卻沒有改善的現象。

故本研究目的為，收集單純逼尿肌—尿道外括約肌失調患者，以整合式肌電圖(integrated electromyography) 定量尿道外括約肌的活性變化，並同時記錄膀胱灌注壓力檢查(cystometrogram)的最大膀胱內壓(maximal intravesical pressure)，漏尿時的膀胱壓(leak point vesical pressure)，最大尿道壓(maximal urethral pressure) 及尿道壓力檢查(urethral pressure profile)的最大尿道壓。希望能呈現肉毒桿菌素的效果及瞭解其作用機轉，提供臨床醫師在選擇病人及臨床治療之指引。

### 三、研究方法

本研究共收集 16 個脊髓損傷併有神經性膀胱功能障礙的病人，這些病人在尿動力學檢查上均有逼尿肌—尿道外括約肌失調的現象，且在膀胱顯影檢查(cystogram)時，必須看到膀胱內頸（內括約肌所在）可放鬆者(bladder neck open)。

病人基本資料如表一。

表 1. 病人之基本資料

病人人數	16
病人年齡（年）	
平均數±標準差	38.9±17.4
範圍	18-66
性別	
男性	14 (87.5%)
女性	2 (12.5%)
受傷時間（月）	
平均數±標準差	8.6 ± 5.7
範圍	3-24
受傷部位	
頸髓	10 (62.5%)
胸髓	3 (18.75%)
腰髓	3 (18.75%)
ASIA scale	
A	8 (50%)
B	2 (12.5%)
C	3 (18.75%)
D	3 (18.75%)

所有的病人在尿動力學檢查確定有逼尿肌尿道外括約肌失調的現象後，安排接受膀胱內視鏡施打肉毒桿菌素。第一次尿動力學檢查和施打肉毒桿菌毒素的時間平均相隔約 13.5 ± 8.7 天。膀胱鏡施打肉毒桿菌的方法為：將 A 型肉毒桿菌素 Botox (Allergan®) 100 單位，溶於 2 毫升生理食鹽水中。病人接受靜脈內注射全身麻醉（注射藥物為 Propofol），在膀胱內視鏡觀察下，找到尿道外括約肌的位置，以 William cystoscopic injection needle (Cook®)將肉毒桿菌素分散打在 3,6,9,12 點方向。

我們安排病人在施打後一個月左右接受第二次尿動力學檢查及殘尿量

的評估(平均 33.8 天,範圍 23-42 天)。

結果主要是比較施打肉毒桿菌素前後的尿動力學和病人自行解尿功能的變化,比較的參數為:病人自解之後的殘尿量,膀胱灌流壓力檢查(cystometrogram)的最大膀胱內壓(maximal intravesical pressure),漏尿時的膀胱壓(leak point vesical pressure),最大尿道壓(maximal urethral pressure),尿道外括約肌的整合式肌電圖(integrated EMG)及尿道壓力檢查(urethral pressure profile)的最大尿道壓。使用的統計方法為:paired t-test

#### 四、結果與討論

施打前後的尿動力學及病人殘尿量變化列於表二。

表 2. 施打肉毒桿菌素前後的病人殘尿量及尿動力學變化

	平均值±標準差	p 值*
病人殘尿量(毫升)		
施打前	372 ± 117	
施打後	196 ± 129	
平均降低(%)	46.8 ± 26.4	0.000*
膀胱灌流壓力檢查		
最大膀胱內壓(cm-H <sub>2</sub> O)		
施打前	89.4 ± 51.7	
施打後	80.9 ± 43.2	
平均降低(%)	0 ± 26.4	0.173
漏尿時膀胱壓(cm-H <sub>2</sub> O)		
施打前	86.7 ± 39.2	
施打後	68.9 ± 43.9	
平均降低(%)	23.9 ± 16.6	0.002*

最大尿道壓(cm-H<sub>2</sub>O)

施打前 113.1 ± 73.5

施打後 74.8 ± 36.5

平均降低(%) 19.1 ± 37.1 0.049\*

整合式肌電圖

施打前 17.9 ± 14.9

施打後 13.6 ± 14.1

平均降低(%) 21.3 ± 33 0.032

尿道壓力檢查之最大尿道壓(cm-H<sub>2</sub>O)

施打前 140.6 ± 37.1

施打後 100.0 ± 30.5

平均降低(%) 25.7 ± 28.4 0.002\*

\* p<0.05

由表上得知,患者的殘尿量降低百分比平均為 46.8%,有顯著改善(p<0.001)。在尿動力學檢查方面,膀胱灌流壓力檢查的最大尿道壓力,整合式肌電圖及漏尿時膀胱內壓均有明顯下降(平均降低百分比分別為 19.1%,21.3%及 23.9%,尿道壓力檢查的最大尿道壓也有明顯降低(平均降低百分比為 25.7%),都達到統計學上的差異(p<0.05)。最大膀胱內壓雖也有稍微下降,但未達統計上的差異。

另外有四個病人本來在膀胱過漲或逼尿肌收縮解尿時,有自主神經反射異常(autonomic dysreflexia)的症狀(頭痛,冒汗,血壓高等),在接受肉毒桿菌注射後,這些症狀變得較輕微或出現頻率較少。另外有一個病人本來有左側的第一度膀胱—輸尿管逆流(Grade I vesico-urethral reflux),在注射肉毒桿菌素後,此逆流現象消失。

根據上述結果,我們發現,施

打肉毒桿菌在尿道外括約肌上，用來治療逼尿肌尿道外括約肌失調，可以明顯改善臨床症狀，包括殘尿量的減少，緩解病人漲尿時的不適感及減少膀胱—輸尿管逆流，而這些變化在施打後一至一個半月即可明顯見到。經由尿動力學的檢查，我們知道，這些臨床現象的改善，主要是經由降低尿道外括約肌的張力（整合式肌電圖的降低），而減少解尿時的尿道壓力，使膀胱可在相對較低壓力下即可將尿液排出。可是最大膀胱內壓卻沒有相對降低，究其原因，可能有下列的解釋。

檢視所有病人膀胱內壓的變化，發現其中有兩人的膀胱內壓在施打肉毒桿菌後反而有明顯上升的現象（分別增加 29% 及 52%），這兩人都完全性損傷（ASIA impairment scale A），且都在受傷後 4 個月內就接受尿動力學檢查及肉毒桿菌素注射。臨床上，我們常見完全性脊髓損傷的病人在受傷的早期，其受傷部位以下的肌肉，張力常隨著時間進展而增加，是否膀胱內壓的增加是因為其膀胱逼尿肌的張力隨著病程的變化而增加，目前仍不得而知。如果欲去除掉這兩個極端值的影響，則必須捨棄平均值，而取中位數，則施打肉毒桿菌素後，膀胱內壓降低的百分比為 6.3%。

另外一個可能解釋膀胱內壓未明顯降低的理由可能必須由攝護腺肥大的研究上面來看。根據 Cote 等人在 1981 年的研究[25]，攝護腺肥大造成長期膀胱出口阻塞的病人，常伴隨有逼尿肌反射過強的現

象，而此現象在將攝護腺切除後三個月，仍會持續存在。在本研究蒐集的病人，其逼尿肌的神經控制異常，屬於上運動神經元損傷，本來就是反射過強的高張力狀態，再加上出口因為逼尿肌尿道外括約肌失調造成阻塞，導致逼尿肌的張力更強。我們雖然以肉毒桿菌將尿道外括約肌放鬆，減少阻塞的現象，然而這種逼尿肌張力過高的情形，可能在短短一至一個半月的時間，仍無法消除。

且由前述數據得知，肉毒桿菌素仍無法完全放鬆尿道外括約肌，整合式肌電圖的活性在接受治療後降低約 21%，但間歇性的收縮仍持續存在，故雖可見在較低壓力時，有尿液排出，但當括約肌張力又出現時，膀胱仍有短時間的高壓狀態，只是相較於治療前，其高壓持續的時間較短罷了。

回溯以往的研究報告，大部分的結果都顯示施打 A 型肉毒桿菌素後(botox 或 dysport)，可以明顯降低尿道壓力[18-20, 24]及解尿時膀胱內壓[23, 24]。但對於最大膀胱內壓則有不同的看法：Gallien 認為也有降低[21]，但 Schurch 及 de Seze 則認為沒有明顯變化[19, 20]。在 de Seze 的報告中，也提出膀胱內壓沒有降低的可能原因，如我們前面所述，可能是觀察時間太短或逼尿肌本身的張力所致。然而對於脊髓損傷患者的長期預後來看，解尿時膀胱內壓是一個重要的預後因子[26]，故如果可以降低解尿壓力，應可避免後續的尿路系統損傷。



在臨床症狀方面，也曾有學者報告肉毒桿菌素可以改善自主神經反射異常的症狀及緩解膀胱—輸尿管逆流現象。在殘尿量方面，Dykstra 和 Schurch 認為會降低[19, 24]，但 Gallien 和郭醫師則認為沒有改善[21, 23]，沒有改善的原因可能為內括約肌沒有放鬆或逼尿肌收縮力量太差等[19]。本研究因為排除掉逼尿肌—尿道內括約肌失調患者，故殘尿量有明顯降低，可見欲施打肉毒桿菌素於尿道外括約肌前，應先評估是否有內括約肌過緊，並排除此類病人或同時處理內括約肌，才能達到治療的目的。

#### 四、計畫成果自評

##### (一) 研究內容與原計畫相符程度

原計畫預計收集 20 個脊髓損傷病人，但因為核發經費不足，且病人對於新治療方法，多採觀望態度，深怕注射之後，會影響將來神經的恢復。故本研究最終只收集到 16 位病人。除此之外，本研究均照原計畫順利進行，且治療過程沒有併發症的發生。

##### (二) 達成預期目標情況

本研究雖然只收到 16 位病人，然而這 16 筆資料，經由統計分析，還是能顯示肉毒桿菌對於逼尿肌—尿道外括約肌失調的療效，包括臨床症狀及尿動力學的變化。臨床症狀除了殘尿量會降低，其他神經性膀胱功能異常的副作用，如交感神經反射異常及膀胱輸尿管逆流，都可獲得改善。且由尿動力學的

結果得知，其效果主要反應在尿道外括約肌肌電圖及尿道壓力上，且可使解尿壓力降低，然而最大膀胱內壓在施打約一個月後，仍未有明顯變化，是否逼尿肌的變化需要更久的時間才能反應出來，有待更進一步的研究證實。

##### (三) 研究成果的學術或應用價值

本研究顯示經由膀胱內視鏡施打肉毒桿菌素，對於脊髓損傷的病人，是一個有效且安全的方法，它可以改善病人因為膀胱神經控制受損產生的解尿困難及相關症狀，且可以降低解尿壓力，並減低對上泌尿系統的威脅。且本研究發現雖然尿道壓力有明顯降低，但逼尿肌因為本身張力仍持續存在或因追蹤時間太短，來不及反應，故膀胱可能仍有高壓狀態，此結果提供臨床醫師另一考量，是否在施打肉毒桿菌素魚尿道外括約肌時，同實施打於逼尿肌，更進一步降低膀胱內壓。

##### (四) 是否適合在學術期刊發表

本研究方法正確，結果有臨床應用價值，現已開始撰稿，將投稿國外雜誌。

#### 參考文獻：

1. Whiteneck, G.G., et al., *Mortality, morbidity, and psychosocial outcomes of persons spinal cord injured more than 20 years ago*. *Paraplegia*, 1992. **30**(9): p. 617-30.
2. DeVivo, M.J., K.J. Black, and S.L. Stover, *Causes of death during the first 12 years after spinal cord*

- injury*. Arch Phys Med Rehabil, 1993. **74**(3): p. 248-54.
3. DeVivo, M.J., et al., *Cause of death for patients with spinal cord injuries*. Arch Intern Med, 1989. **149**(8): p. 1761-6.
  4. Perrouin-Verbe, B., et al., *Clean intermittent catheterisation from the acute period in spinal cord injury patients. Long term evaluation of urethral and genital tolerance*. Paraplegia, 1995. **33**(11): p. 619-24.
  5. Blaivas, J.G., et al., *Detrusor-external sphincter dyssynergia*. J Urol, 1981. **125**(4): p. 542-4.
  6. Blaivas, J.G. and G.A. Barbalias, *Detrusor-external sphincter dyssynergia in men with multiple sclerosis: an ominous urologic condition*. J Urol, 1984. **131**(1): p. 91-4.
  7. Wyndaele, J.J., *Urethral sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients*. Paraplegia, 1987. **25**(1): p. 10-5.
  8. Santiago, J.A., *Sphincterotomy failure*. J Am Paraplegia Soc, 1993. **16**(3): p. 164-8.
  9. Yang, C.C. and M.E. Mayo, *External urethral sphincterotomy: long-term follow-up*. NeuroUrol Urodyn, 1995. **14**(1): p. 25-31.
  10. Brindley, G.S., *The first 500 patients with sacral anterior root stimulator implants: general description*. Paraplegia, 1994. **32**(12): p. 795-805.
  11. Chancellor, M.B., S.A. Kaplan, and J.G. Blaivas, *Detrusor-external sphincter dyssynergia*. Ciba Found Symp, 1990. **151**: p. 195-206; discussion 207-13.
  12. Perkash, I., *Efficacy and safety of terazosin to improve voiding in spinal cord injury patients*. J Spinal Cord Med, 1995. **18**(4): p. 236-9.
  13. Perkash, I. and J. Giroux, *Clean intermittent catheterization in spinal cord injury patients: a followup study*. J Urol, 1993. **149**(5): p. 1068-71.
  14. Hesse, S., et al., *Botulinum toxin treatment for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994. **57**(11): p. 1321-4.
  15. Schneider, I., et al., *Treatment of dysfunction of the cricopharyngeal muscle with botulinum A toxin: introduction of a new, noninvasive method*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1994. **103**(1): p. 31-5.
  16. Scott, A.B., R.A. Kennedy, and H.A. Stubbs, *Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm*. Arch Ophthalmol, 1985. **103**(3): p. 347-50.
  17. Tsui, J.K. and D.B. Calne, *Botulinum toxin in cervical dystonia*. Adv Neurol, 1988. **49**: p.

- 473-8.
18. Dykstra, D.D., et al., *Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients*. J Urol, 1988. **139**(5): p. 919-22.
  19. Schurch, B., et al., *Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients*. J Urol, 1996. **155**(3): p. 1023-9.
  20. de Seze, M., et al., *Botulinum a toxin and detrusor sphincter dyssynergia: a double-blind lidocaine-controlled study in 13 patients with spinal cord disease*. Eur Urol, 2002. **42**(1): p. 56-62.
  21. Gallien, P., et al., *Treatment of detrusor sphincter dyssynergia by transperineal injection of botulinum toxin*. Arch Phys Med Rehabil, 1998. **79**(6): p. 715-7.
  22. Phelan, M.W., et al., *Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction*. J Urol, 2001. **165**(4): p. 1107-10.
  23. Kuo, H.C., *Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction*. J Urol, 2003. **170**(5): p. 1908-12.
  24. Dykstra, D.D. and A.A. Sidi, *Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study*. Arch Phys Med Rehabil, 1990. **71**(1): p. 24-6.
  25. Cote, R.J., H. Burke, and H.W. Schoenberg, *Prediction of unusual postoperative results by urodynamic testing in benign prostatic hyperplasia*. J Urol, 1981. **125**(5): p. 690-2.
  26. McGuire, E.J., R.D. Cespedes, and H.E. O'Connell, *Leak-point pressures*. Urol Clin North Am, 1996. **23**(2): p. 253-62.