

Botulotoxin a jeho využití v neurologii

MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA

MUDr. Blanka Mičánková Adamová, Ph.D.

Neurologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Klíčová slova: botulotoxin, terapie, dyskinezy, spasticita

Abstrakt

Botulotoxin je neurotoxin produkovaný anaerobní bakterií *Clostridium botulinum*, který je k dispozici v terapii od 80. let minulého století. Injekce BTX jsou považovány za bezpečnou a účinnou terapii chorob, které jsou charakterizovány nadměrnou svalovou kontrakcí. Bylo objeveno sedm antigenně (imunologicky) odlišných neurotoxinů, přičemž k dispozici pro terapii je botulotoxin typu A a B. Botulotoxin je v současné době využíván k léčbě téměř všech dystonických syndromů, a to zejména fokálních a segmentových dystonií. Botulotoxin je využíván k léčbě faciálního hemispasmu, spasticity, a to jak u dětí (spasticita doprovázející dětskou mozkovou obrnu), tak i dospělých (nejčastěji důsledek porážkových stavů, roztroušené sklerózy, cévní mozkové příhody). Botulotoxin se využívá i k léčbě myoklonu, tiků, třesu a tardivních dyskinez. Mezi další indikace, při kterých je botulotoxin používán, patří hyperhidróza, hypersalivace, bolest hlavy, lumbago. Další indikací je léčba spastického močové měchýře a sfinkter-detruzorová dysynergie. Kromě onemocnění nervového systému se využívá i k léčbě očních chorob (např. strabismus) a chorob zažívacího traktu (např. anální fissura, achalázie jícnu), výrazně se rozšiřuje jeho použití v kosmetické dermatologii (např. faciální vrásky). Botulotoxin lze užít také jako alternativu tarzorafie. Nejnovější indikací je obezitologie.

Botulinum toxin (BTX) is produced by the anaerobic bacterium *Clostridium botulinum*. The therapeutic application was pioneered in the eighties of the last century. Injections of BTX are considered as safe and well tolerated therapy of abnormal muscle hyperactivity. Seven serotypes of BTX were discovered, but for therapy there are only two types available commercially (A, B). Nowadays BTX is used for therapy of nearly all dystonic syndromes, namely focal and segmental. Facial hemispasm is other indication for therapy. People suffering from spasticity are the other target for BTX therapy (children with cerebral palsy and adults with spasticity after stroke, head injury, or multiple sclerosis are the most frequent indications). Hyperactive bladder and other neurogenic voiding problems are another

very useful and promising therapeutic possibilities of BTX. Intracutaneous injections of BTX effectively eliminate palmar or axillary hyperhidrosis. BTX blocks the production of saliva and injections into parotid and submandibular glands improve the sialorrhoea. The role of BTX in management of different pain syndromes has not been well established due to lack of sufficient study data.

Two established indications of BTX therapy are in ophthalmology: correction of squint was the first therapeutic use of BTX, protective ptosis is a new method which can replace the surgical tarsorrhaphy. Widely used is there therapy with BTX in cosmetics – facial wrinkles. Gastroenterologists use the BTX for patients with achalasia, anal fissures, and in obese patients instead bariatric surgery.

Úvod

Botulotoxin (BTX) je neurotoxin produkovaný anaerobní bakterií *Clostridium botulinum*. Injekce BTX jsou v současnosti považovány za bezpečnou a účinnou terapii chorob, které jsou charakterizovány nadměrnou svalovou kontrakcí. Zavedení aplikace BTX znamená výrazný pokrok v léčbě řady neurologických onemocnění, která do té doby byla považována za neléčitelná či obtížně léčitelná.

Historie objevu tohoto toxinu spadá až do napoleonských válek, kdy se vyskytovaly malé epidemie způsobující smrt řady postižených. Předpokládala se otrava jídlem a zdálo se, že k otravě dochází po požití uzených klobás, proto se začalo hovořit o klobásovém jedu (botulum = latinsky klobása). Justinus Kerner (1786–1862, básník a zdravotní úředník) dospěl k přesvědčení, že jed je biologického původu. Podrobně popsal 155 případů, prováděl experimenty na zvířatech i na sobě. Kochův žák, belgický mikrobiolog Emile Pierre van Ermengem (1851–1922) pak v roce 1897 identifikoval bakterii, která způsobovala otravy klobásovým jedem (tzv. botulismus). Nazval ji *Bacillus botulinus*, později byla bakterie přejmenována na *Clostridium botulinum*. V roce 1946 E. J. Schantz izoloval krystalickou formu botulotoxinu A. Objev uskutečnil Burgenem v roce 1949 objasnil, že botulinový toxin blokuje neuromuskulární přenos, a položil teoretické základy pro rozvoj použití toxinu jako terapeutického nástroje¹.

V druhé polovině 20. století byl botulotoxin spojován především s biologickými zbraněmi hromadného účinku, kde je řazen do nejnebezpečnější kategorie A (spolu s antraxem, variolou a některými dalšími).

První pokusy s použitím BTX-A v terapii zrakových potíží byly provedeny Scottem roku 1973^{2,3}. Po injekcích BTX-A do extraokulárních svalů opic zaznamenal signifikantní změny v očním postavení. Od roku 1980 je botulotoxin užíván k terapeutickým účelům u lidí, první povolenou indikací byla korekce strabismu.

Botulotoxin je v současné době využíván k léčbě téměř všech dystonických syndromů, a to zejména fokálních a segmentových dystonií. Mezi nejčastější fokální dystonie patří idiopatický blefarospasmus, cervikální dystonie, grafospasmus, končetinové dystonie, oromandibulární dystonie, laryngální a faryngální dystonie. Příkladem segmentové dystonie je kraniocervikální segmentová dystonie nazývaná Meigeův syndrom⁴. Prokázaná účinnost BTX u většiny fokálních dystonií je vyšší než 85 % ve srovnání s méně než 40% účinností farmakoterapie⁵. Botulotoxin je využíván k léčbě faciálního hemispasmu, spasticity, a to jak u dětí (spasticita doprovázející dětskou mozkovou obrnu), tak i dospělých (nejčastěji důsledek poúrazových stavů, roztroušené sklerózy, cévní mozkové příhody). Botulotoxin se využívá i k léčbě myoklonu, tiků, třesu a tardivních dyskinez. Mezi další indikace, při kterých je botulotoxin používán, patří hyperhidróza, hypersalivace, bolest hlavy, lumbago.

Kromě onemocnění nervového systému se využívá i k léčbě očních chorob (např. strabismus) a chorob zažívacího traktu (např. anální fissura, achalázie jícnu), výrazně se rozšiřuje jeho použití v kosmetické dermatologii (např. faciální vrásky). Botulotoxin lze užít také jako alternativu tarzografie, kdy po aplikaci do musculus levator palpebrae superioris dojde k ptóze, která nahrazuje sešití okrajů víček k ochraně rohovky před vysycháním. Další rozsáhlou oblastí použití je urologie, kde se používá u neurogenních poruch močení (neurogenní močový měchýř), ale zkouší se i u benigní hypertrofie prostaty. Nejnovější indikací je obezitologie, kdy aplikace botulotoxinu do svaloviny žaludku nahrazuje bariatrické chirurgické výkony.

Základní charakteristika, mechanismus účinku

Botulotoxin je produktem anaerobní sporulující bakterie *Clostridium botulinum* a je považován za nejúčinnější biologický jed. Je známo sedm serotypů, které jsou označeny A, B, C, D, E, F, G. Ačkoliv jsou serotypy antigenně odlišné, mají podobnou molekulovou hmotnost a společnou podjednotkovou strukturu⁶. Botulotoxiny jsou pro-

teinové molekuly s molekulovou hmotností kolem 150 kilodaltonů (kDa), jsou produkovány bakteriemi jako samostatné polypeptidové řetězce, které samy o sobě nejsou toxické⁷. Během sekrece z buňky jsou proteolytickými enzymy aktivovány a vázány v dvouřetězcové molekuly skládající se z lehkého a těžkého řetězce, které jsou spojeny disulfidovými můstky. Lehký řetězec je asociován s atomem zinku. Botulotoxiny se in vivo většinou nacházejí spojené v komplexy s netoxickými proteiny, které mají ochrannou funkci a chrání botulotoxin před rychlou proteolýzou.

Toxický účinek je zprostředkovan presynaptickou bloádou uvolňování acetylcholinu (ACh). Jed narušuje kalcium indukovanou exocytózu acetylcholinu. Postiženy jsou všechny cholinergní synapse: tedy nervosvalová spojení, postganglionární parasymptická zakončení a autonomní ganglia.

Jednotlivé serotypy se liší afinitou k cílovým strukturám presynaptické membrány (tab. 1).

Serotyp	Vazebné místo
A, E	SNAP 25 (synaptosomy asociovaný protein)
B, D, F, G	VAMP (Synaptobrevin)
C	SNAP 25, Syntaxin

Tab. 1: Jednotlivé serotypy BTX a vztah k strukturám presynaptické membrány

Při paralýze nastávají tři kroky⁷:

1. Internalizace
2. Disulfidová redukce a translokace
3. Inhibice uvolnění neurotransmiteru

Internalizace nastává cestou endocytózy zprostředkované receptorem (těžký řetězec je důležitý pro navádění, lehký pro intracelulární toxicitu). Po internalizaci je disulfidová vazba přerušena a dojde k translokaci lehkého řetězce do cytosolu, zde přeruší sekreční cestu pro acetylcholin a tím ovlivní uvolňování acetylcholinu. Paralytický efekt je dočasný. Obnovení nervosvalové funkce nastává následkem kolaterálního pučení terminálních axonů (sprouting), které ukončuje klinický efekt obvykle za 2–6 měsíců^{7,8}. Rozšíření paralýzy závisí na dávkách a objemu, její trvání je závislé i na serotypu. K dispozici pro terapii je botulotoxin typu A, klinické zkušenosti jsou také s BTX-B, C a F, přičemž i BTX-B je nyní komerčně dostupný pro léčbu.

Důležitým klinickým problémem je vznik rezistence k BTX-A terapii, která se projevuje chyběním účinku po injekci. Incidence protilátkami zprostředkované rezistence určená zkouškou myší letality se udává mezi 3–10 %. Je však popisováno, že řada pacientů s pozitivním nálezem protilátek proti BTX-A dobře odpovídala na pokračující

terapii. U pacientů s protilátkovou rezistencí na BTX-A může mít efekt BTX-B⁷. Aplikace nejmenší možné efektivní dávky a delší léčebné intervaly mohou redukovat pravděpodobnost vzniku protilátek.

Nežádoucí účinky botulotoxinu

Vedlejší efekty BTX terapie jsou obvykle důsledkem rozšíření toxinu do svalu nebo do dalších struktur přiléhajících k léčeným svalům a důsledkem mechanismu působení léku. Těchto nežádoucích účinků se můžeme vyvarovat užitím minimální efektivní dávky nebo aplikováním menšího objemu více koncentrovaného roztoku do postižených svalů. Účinnost může být zlepšena a nepříznivé účinky redukovány přesnějším zacílením postiženého svalu. Při aplikaci BTX nenastávají systémové vedlejší účinky, ale může se vyskytovat mnoho lokálních vedlejších účinků, které závisí na tom, do které oblasti je BTX aplikován (např. ptóza, faciální paréza, diplopie, rozmazané vidění, slzení, suché oči, fotofobie, dysfagie, sucho v ústech, padání hlavy, bolest a hematoma v místě vpichu). Alergické reakce na BTX nebyly pozorovány ani po opakovaných injekcích. Komplikace obvykle ustoupí samovolně za méně než dva týdny, jejich frekvence klesá po opakování BTX injekcí².

Kontraindikace podání botulotoxinu

Kontraindikace k užití BTX zahrnují:

- Známá hypersenzitivita k nějaké složce preparátu.
- Některé nervosvalové choroby: generalizované svalové onemocnění, hereditární senzitivně – motorická neuropatie.
- Užívání aminoglykosidových antibiotik, která mohou interferovat s nervosvalovým přenosem a mohou zesílit efekt BTX.
- Těhotenství a laktaci (bezpečnost pro užití v těhotenství a při laktaci nebyla stanovena).
- Poruchy nervosvalového přenosu: myasthenia gravis, Lambertův-Eatonův myastenický syndrom, kongenitální myastenické syndromy.
- Koagulopatie.
- Neschopnost pacienta spolupracovat.

Léčiva obsahující botulotoxin

Botulotoxin A je komerčně dostupný ve dvou preparátech: BOTOX firmy Allergan a DYSPORT firmy Ipsen. Lahvička Botoxu obsahuje 100 jednotek (U) a lahvička Dysportu 500 U. Oba dva preparáty obsahují purifikovaný komplex botulotoxin A – hemaglutinin. Oba přípravky se používají naředěné fyziologickým roztokem – tabulka 2.

Jedna jednotka (U) BTX-A je ekvivalentní množství toxinu, který usmrtí 50 % myši ze skupiny 18–20 gramových samiček při intraperitoneálním podání za definovaných podmínek. Dva hlavní komerční preparáty BTX-A se liší v relativní účinnosti navzdory společnému jednotkovému systému. Jednotky Botoxu jsou 3–5× účinnější než Dysportu. Rozdíly v jednotkové účinnosti mohou být způsobeny rozdíly ve vehikulu a ředění použitým během testování účinnosti⁷.

Botulotoxin B byl syntetizován jako alternativa k již komerčně dostupným preparátům serotypu A. FDA (Food and Drug Administration) jej registrovala pro léčbu cervikální dystonie v roce 2001. Lékařská veřejnost tento medikament očekávala s předpokladem, že bude účinný u nemocných, kde došlo k neodpovídavosti BTX-A. Tato představa se bohužel neukázala plně oprávněnou⁹. Při primárním použití je stejně efektivní jako BTX-A. U cervikální dystonie se používá dávka 5 000–10 000 U.

Blefarospasmus

Idiopatický oboustranný blefarospasmus (dříve paraspasmus facialis) je fokální dystonie charakterizovaná opakovaným mimovolním svíráním očních víček, které je způsobené silnými dystonickými kontrakcemi obou částí m. orbicularis oculi^{10, 11}. Obvykle začíná iritací a neklidem očních víček způsobující vzrůstající mrkání, následuje uzavření víček a potom pevnější až velmi silné sevření. Symptomy jsou často zhoršovány chůzí a okolními vlivy (jasné, blikající světlo, prašný nebo zakouřený vzduch a optokinetické stimuly při cestování ve vlaku nebo autě). Blefarospasmus (BLF) bývá doprovázen kontrakcí obličejových svalů nebo faciální grimasou s pokusem otevřít oči. Začátek je mnohdy jednostran-

Preparát	Výrobce	Serotyp	Forma	Počet jednotek v lahvičce	Skladování	Obvyklé ředění
Botox	Allergan	A	Lyofylizát*	100	Lednička 2–8 °C	2 ml
Dysport	Ipsen	A	Lyofylizát*	500	Lednička 2–8 °C	2,5 ml
Neurobloc	Elan Pharma	B	Roztok	2 500 5 000 10 000	Lednička 2–8 °C	---

Tab. 2: Srovnání jednotlivých typů preparátů

* Ředění fyziologickým roztokem

ný a zhruba za dva roky přechází i na druhou stranu. V lehčích formách omezuje praceschopnost, poznamenává psychickou a sociální pohodu nemocných. Později postihuje stále více zrak, zabraňuje řízení vozidla, čtení, sledování televize, samostatnému pohybu na veřejnosti. Až u 2/3 pacientů se onemocnění rozvíjí do funkční slepoty pro vysokou frekvenci a dlouhodobé stahy očních víček (v rozvinutém stadiu silné kontrakce trvají i několik desítek sekund, jsou frekventní, trvají po většinu dne)¹¹. Nemocní si často vypracují obranné pohyby, jimiž se snaží zmírnit blefarospasmus. Běžný trik, který zbavuje kontrakci, je umístění prstu vedle očnice¹². Až u 80 % nemocných se objevuje další doprovodná dystonická symptomatika, jako je např. oromandibulární dystonie, vzácněji spasmus šíjového svalstva, laryngu, dýchacího svalstva. V těchto případech se někdy užívá názvu „blefarospasmus plus“ (syndrom Meige nebo Breughelův).^{11,13}

Prevalence BLF (v USA a Velké Británii) je 5/100 000, nicméně skutečný výskyt je pravděpodobně mnohem vyšší, což je způsobeno diagnostickými problémy. Častěji se vyskytuje u žen než mužů, obvykle začíná pozvolna v páté nebo šesté dekádě, ačkoliv mladší jedinci mohou být postiženi také.^{11,13}

Etiologie onemocnění je nejasná. V počátku lze často získat anamnestické údaje o lokální oční nemoci či operaci, jež působí však jako trigger blefarospasmu a nikoliv jako jeho příčina. U 10–15 % nemocných se v anamnéze nachází údaj o psychiatrické léčbě s podáváním neuroleptik. Ve stejném procentu se vyskytují různá oční onemocnění. Vzácněji bývá „symptomatický blefarospasmus“ projevem základního neurologického onemocnění, jako je Parkinsonova choroba, Huntingtonova chorea nebo progresivní supranukleární obrna.^{3,11,13}

Chirurgická léčba BLF byla preferovanou volbou mnoho let, výsledek však nebývá kosmeticky dokonalý a trvalý. V léčbě onemocnění byla zkoušena řada léků (např. anticholinergní léky, dopaminergní agonisté a antagonisté, trankvilizéry, myorelaxancia), ale většina neměla dostatečný efekt. Nejúspěšnější terapie byly dlouhodobě účinné jen u 25 % pacientů.¹⁴

Jediným prokazatelně účinným druhem léčby je použití botulotoxinu. Aplikace je prováděna podkožně na hranici orbitální a preseptální porce m. orbicularis oculi většinou do čtyř míst oboustranně: zevně do spodního a horního víčka a mediálně nad horní víčko a do středu spodního víčka. Průměrná doba od aplikace k nástupu účinku bývá čtyři dny a průměrné trvání maximálního zlepšení tři měsíce, přičemž

účinek může trvat déle, někdy až šest až osm měsíců.¹⁵ U preparátu Botox je doporučováno, aby počáteční dávka nepřesahovala 25 U na jedno oko. Celková dávka by neměla přesahovat 100 U Botoxu každých 12 týdnů. Nejčastějším nežádoucím účinkem aplikace bývá ptóza víček, hematoma v místě vpichu a diplopie. V našem souboru pacientů s BLF byla průměrná jednotlivá dávka preparátu Botox (dohromady pro obě oči) 50,0 ± 10,1 U. Během opakovaných aplikací nedocházelo k signifikantním změnám dávky a intervalu mezi aplikacemi.¹⁶

Hemispasmus facialis

Hemispasmus facialis (HF) je onemocnění charakterizované mimovolními, jednostrannými, intermitentními, nepravidelnými, tonickými a klonickými kontrakcemi svalů inervovaných ipsilaterálním faciálním nervem (m. orbicularis oculi, m. frontalis, m. nasalis, m. zygomaticus, platysma a další).¹⁷

HF je téměř výlučně jednostranný a jen zřídka oboustranný, v tomto případě svalové kontrakce na obou stranách začínají v různém čase, jsou asynchronní a asymetrické. HF se vyskytuje častěji u žen než mužů, onemocnění začíná obvykle v páté dekádě, v průměru o sedm let dříve než BLF. Příčinou HF je nejčastěji vaskulární komprese n. facialis ve výstupní kořenové oblasti. Vaskulární komprese může být způsobena aterosklerotickou, aberantní nebo ektatickou intrakraniální arterií, nejčastěji arteria cerebelli inferior anterior nebo posterior. Další možné zdroje komprese zahrnují arteriovenózní malformaci, aneuryzma, arachnoideální cystu, různé typy mozkového nádoru, meningeom, lipom, epidermoidní tumor, neurinom, kostní abnormality lebky lokalizované v ipsilaterálním mostomozečkovém koutu, infarkt mozkového kmene a roztroušenou sklerózu. Periferní poranění faciálního nervu nebo předchozí Bellova obrna může také vyústit do HF – postparalytický hemispasmus facialis. Oboustranný HF bývá uváděn ve spojení s roztroušenou sklerózou. Ačkoliv stres může zhoršit příznaky onemocnění, HF je málokdy psychogenního původu.

Účinnou léčbou je neurochirurgická mikrovaskulární dekomprese kmene n. facialis v zadní jámě lebky a jeho obložení. Mikrovaskulární dekomprese je úspěšná až u 90 % případů a byla léčbou volby pro HF před příchodem BTX¹⁷. Od zavedení BTX se léčebné metody postupně mění od chirurgie k aplikaci BTX. BTX se u faciálního hemispasmu aplikuje téměř výhradně do okolí m. orbicularis oculi, a to stejným způsobem jako u BLF. Při aplikaci do svalů dolní poloviny obličeje hrozí



nebezpečí vzniku dlouhotrvající a špatně reverzibilní parézy ústního koutku. V našem souboru pacientů s HF činila průměrná jednotlivá dávka preparátu Botox $20,5 \pm 5,6$ U¹⁶. Ostatní léky jako antikonvulziva, anticholinergika, myorelaxancia, sedativa mívají malý efekt.

Cervikální dystonie

Cervikální dystonie je nejčastějším typem fokální idiopatické torzní dystonie¹⁸. Pro toto onemocnění se užívá i termín spastická torticollis. Mimovolní dystonickou svalovou aktivitou jsou postiženy krční svaly, což vede k dystonickým dyskinezím krku, které mají jako důsledek dystonické postavení hlavy. K nejčastěji postiženým svalům patří m. sternocleidomastoideus, m. splenius capitis, m. trapezius, m. semispinalis capitis, m. semispinalis cervicis, m. levator scapulae a mm. scapuli. Svaly zapojené v dyskineze vytvářejí dohromady tzv. svalový vzorec, který rozhoduje o klinickém obrazu. Existují čtyři základní formy cervikální dystonie (torticollis, anterocollis, retrocollis a laterocollis), často se však setkáváme s kombinací nebo vzájemným překrýváním základních forem.¹⁹

Cervikální dystonie může začít v kterémkoliv věku, nejčastěji se vyskytuje mezi 20–40 lety. Prevalence této dystonie je odhadována na 9–10/100 000 obyvatel. Onemocnění idiopatickou cervikální dystonií začíná většinou pozvolna, pacient zpočátku pociťuje nepříjemné napětí v oblasti krčních svalů často spojené s bolestmi, postupně dochází ke stáčení nebo uklánění hlavy do některého z výše uvedených směrů. Není-li onemocnění léčeno, většinou se úhel deviace zvětšuje. Mezi doprovodné symptomy patří často bolesti ramen a za krkem, pacient může trpět závratěmi z nepřírozené polohy hlavy, bývá porušena prostorová orientace, bývá i porucha polykání, kterou působí sekundární dyskineze polykacího svalstva. K deviaci hlavy se často postupně připojuje i elevace ramene. Cervikální dystonie se může manifestovat i pod obrazem dystonického třesu, a to buď třes charakteru „ne-ne“, či „ano-ano“. U cervikální dystonie se rovněž setkáváme s tzv. kinezigenní manifestací dystonie, což znamená, že se dystonie objevuje, jen pokud je pacient v pohybu.

Při diagnóze cervikální dystonie vycházíme z klinického nálezu stáčení hlavy a krku, důležité je vyšetření rozsahu pohybu, kdy většinou zjistíme omezení aktivního i pasivního pohybu do strany, která je opačná dystonickému stočení. Dále provádíme palpační vyšetření krčních svalů k odhalení abnormálního dystonického hypertonu. Přínosné bývá i neurofyziologické vyšetření, které odhalí kontrakce svalů, které jsou v dyskineze zapojeny. Nejlépe je vhodné provést EMG polygrafii (tzv. polymyografii), která se provádí za pomoci vícekanalových EMG

přístrojů, kdy současně registrujeme aktivitu krčních svalů, které mohou dystonii způsobovat. Přednost mívá použití jehlových elektrod před povrchovými elektrodami.

Od idiopatické cervikální dystonie je nutno odlišit sekundární cervikální dystonii, např. při postižení CNS (perinatální encefalopatie, postinfekční encefalopatie, trauma hlavy, nádory CNS, dystonie navozené léky) či dědičných onemocněních (např. Huntingtonova choroba, Wilsonova choroba, GM1 a GM2 gangliosidózy).

Při léčbě cervikální dystonie je užívána řada medikamentózních preparátů, všechny ale s malým efektem. Mezi tyto preparáty patří benzodiazepiny (nejčastěji diazepam, oxazepam, klonazepam), anticholinergika (např. biperiden, trihexfenidyl), baklofen, antikonvulziva (např. valproát, primidon). V minulosti byla zkoušena i chirurgická léčba, efekt operací však nebýval dobrý. Lékem volby u cervikální dystonie stejně jako v terapii jiných typů fokálních dystonií je botulotoxin, který se aplikuje lokálně do svalů zavzatých do dyskineze. Principem léčby je dosáhnout co největšího uvolnění dystonických svalů. Botulotoxin je vhodné aplikovat pod EMG kontrolou k přesnému zacílení svalů s abnormální dystonickou aktivitou. Aplikace botulotoxinu se pak provádí pomocí speciální duté jehlové elektrody a přítomnost abnormální dystonické aktivity je kontrolována přímo při aplikaci. Průměrná doba mezi injekcí a nástupem účinku je asi jeden týden, průměrné trvání maximálního zlepšení je 3–4 měsíce.¹⁵ Dávka botulotoxinu musí být individuálně přizpůsobena, a to tíží dystonie, odpovědi na léčbu, přítomnosti svalové hypertrofie, konstituci pacienta. Celková dávka by neměla přesáhnout 200 U Botoxu, přičemž maximálně 50 U Botoxu může být podáno na jeden vpich.

Déletrvající léčba někdy vede k prodlužování intervalu mezi aplikacemi a ke snižování dávky botulotoxinu, zlepšení kvality života a zkoumána je i možnost navození remise onemocnění.^{20, 21} Mezi nejčastější nežádoucí účinky aplikace BTX patří dysfagie, sucho v ústech, padání hlavy, bolest a hematoma v místě vpichu. Většina komplikací vymizí spontánně většinou do dvou týdnů.

Spasticita

Spasticita je komplexní porucha svalového tonu (hypertonie) příčně pruhovaných svalů, která je způsobena zvýšením tonických napínacích reflexů, které je závislé na rychlosti pasivního protažení. Toto zvýšení tonických napínacích reflexů je přímým důsledkem abnormálního zpracování proprioceptivních impulsů vedených proprioceptivními vlákny tříd Ia a Ib.²² Jde o mimovolní poruchu, která je součástí centrální nebo-li spastické parézy.

Stupeň spasticity však nekoreluje lineárně s mírou ochrnutí – tedy parézou. Dále jsou součástí spasticity i tzv. spasmy, tedy krátká zvýšení svalového tonu na exogenní či endogenní podněty. Pro hodnocení stupně spasticity byly sestaveny různé škály, jednoduchá a v praxi často používaná je modifikovaná Ashworthova škála (tab. 3).

Stupeň	Charakteristika
0	Žádný vzestup svalového napětí.
1	Lehký vzestup svalového tonu, projevující se zadrhnutím a uvolněním či minimálním odporem na konci rozsahu pohybu.
1+	Lehký vzestup svalového tonu, manifestující se zadrhnutím, následovaným minimálním odporem během zbytku pohybu (méně než poloviny).
2	Výraznější vzestup svalového napětí během většiny pohybu, ale s částí těla jde snadno pohybovat.
3	Podstatný vzestup svalového tonu, pasivní pohyb je těžký.
4	Postižená část je fixována v určitém postavení, nelze pasivně pohybovat.

Tab. 3: Kvantifikace spasticity – modifikovaná Ashworthova škála²³

kombinovaného přístupu ve smyslu synergického působení fyzioterapie a aplikace BTX. Výběr svalů pro aplikaci je empirický a volí se podle klinického obrazu. Nejčastějšími indikacemi jsou spasticita horní končetiny po iktu (cévní mozkové příhodě) a spasticita horní končetiny a dolních končetin při dětské mozkové obrně. Nejúčinnější je aplikace do oblasti motorického bodu, který lze vyhledat pomocí elektrostimulace. Aplikace BTX pod EMG kontrolou je vhodná při podání do svalů hluboce uložených, kdy nemůžeme umístění jehly spolehlivě navigovat pohledem.

Při aplikaci do spastických svalů horní končetiny po iktu se volí zpravidla dávka mezi 200 a 300 U Botoxu, resp. 1000 U Dysportu. Nejčastěji aplikované svaly na horní končetině a dávky BTX-A jsou uvedeny v tabulce 4. Uvedené svaly reflektují nejčastější typ spastické postury po iktu, kdy je horní končetina ve flexi v lokti a pronaci s flektovanými prsty do pěsti. V tabulce 5 jsou uvedeny nejčastěji aplikované svaly na DKK a dávky Botoxu u dospělých.

Sval	Dávka Botoxu (U)	Dávka Dysportu (U)
m. flexor carpi radialis	50	150
m. flexor digitorum superficialis	40–60	150–250
m. flexor digitorum profundus	40	150
m. flexor carpi ulnaris	50	150
m. biceps brachii	100	300–400
m. pronator teres	50	150

Tab. 4: Nejčastěji aplikované svaly a dávky na jedno sezení při spasticitě horních končetin po iktu

Spasticitu lze ovlivňovat fyzioterapeutickými postupy, farmakoterapií (benzodiazepiny, baclofen, tizanidin), chirurgicky (tenotomie) a aplikací BTX do nejvíce postižených svalů. Většina autorů zdůrazňuje nutnost

U nemocných s dětskou mozkovou obrnou se BTX aplikuje do svalů podle typu obrny: nejčastějšími jsou hemiparetická forma, kdy je obrnou a spasticitou postižena polovina těla, a diparetická forma, kdy jsou

Sval	Dávka Botoxu (U)	Počet míst aplikace
m. iliopsoas	50–200	2
m. adductor longus/brevis/magnus	75–300 (jedna dolní končetina)	6 (jedna dolní končetina)
m. quadriceps femoris	50–200	6
mediální hamstringy	50–200	3
laterální hamstringy	100–200	3
m. gastrocnemius medialis/lateralis	50–250	4
m. soleus	50–200	2
m. tibialis posterior	50–150	2
m. tibialis anterior	50–150	2–3
m. flexor digitorum longus	50–100	3
m. flexor hallucis longus	25–75	2

Tab. 5: Nejčastěji aplikované svaly a dávky Botoxu na jedno sezení při spasticitě dolních končetin²⁴

v převážné míře spasticitou postiženy dolní končetiny. Dodržuje se minimální odstup mezi jednotlivými aplikacemi alespoň tři měsíce, maximální dávka je 12 U Botoxu na 1 kg váhy (3–6 U/kg do jednoho velkého svalu během jedné aplikace), maximálně však 400 U.

Léčba centrálních poruch mikce

Při postižení míchy (nejčastěji při sclerosis multiplex nebo po úrazech páteře) vzniká léze mezi pontinním a sakrálním centrem, která vede k poruše drah s inhibičním účinkem na detruzor a poruše koordinace sfinkteru a detruzoru. Dochází k zvýšené aktivitě způsobené poruchou nervově kontrolních mechanismů. Ztráta normální inhibice vyšších center vede k aktivitě detruzoru během plnění (hyperreflexní měchýř). Kontrakce se vyskytují spontánně nebo jsou provokované: kašel, poklep suprapubicky, změna pozice. Vzniká tzv. imperativní (urgentní) močení a imperativní inkontinence. Dále vzniká tzv. detruzor-sfinkterová dyssynergie, kdy dochází k simultánním kontrakcím sfinkteru a detruzoru během močení. Selhání dostatečné relaxace sfinkteru vede k retenci, přerušovanému proudu moči, neúplnému vyprázdnění a vysokému intravezikálnímu tlaku. Následkem je dilatace horních močových cest a renální poškození. Zvýšený objem postmikčního rezidua v hyperreflexním měchýři znamená, že další malé množství moči vyvolá kontrakci detruzoru. Pacient má časté nucení na močení s odchodem malého množství moči.

U detruzorové hyperaktivity se aplikuje pod cystoskopickou kontrolou 200–300 U Botoxu do 30–40 míst mimo trigonum.^{25, 26} Efekt se dostaví u téměř 85 % nemocných, dochází k zestupu kapacity močového měchýře téměř až na dvojnásobek a výrazné redukci urgencye (minimálně na polovinu). Vedlejším účinkem může být retence, ta se však vyskytuje jen asi v 5 %. Efekt BTX převyšuje účinnost intravezikálního resiniferatoxinu a trvá až devět měsíců.

Při léčbě detruzor-sfinkterové dyssynergie se aplikuje 10–140 U Botoxu do zevního svěrače. Aplikace se provádí buď pod prostou vizuální kontrolou, popř. pomocí EMG a aplikační jehly. Lze využít i sono-

grafickou či CT navigaci. Terapie je účinná u 60–90 % pacientů, dochází k redukci rezidua o 50 %, efekt trvá 2–6 měsíců.

Hypersalivace

Tato léčba je založena na faktu, že BTX postihuje všechny cholinergní synapse, tedy i postgangliónární parasympatická zakončení. Abnormální slinění je důsledkem poruch polykání při centrální a/nebo periferní lézi či poruchy koordinace mimického a bulbárního svalstva. Nejčastěji jde o nemocné s amyotrofickou laterální sklerózou, Parkinsonovou nemocí nebo jde o stav po cévních mozkových příhodách. Farmakoterapeutické ovlivnění slinění není příliš uspokojivé a naráží na nežádoucí anticholinergní účinky především na srdce. Aplikace BTX se provádí především do příušní žlázy, která se na tvorbě slin podílí největší měrou, její vyřazení má tedy nejvýraznější efekt. Dále se aplikuje i do submandibulární slinné žlázy. Do gl. parotis se aplikuje asi 30–40 U Botoxu (150 U Dysportu), do gl. submandibularis asi 10–20 U Botoxu (40–80 U Dysportu).

Aplikace jsou oboustranné. Zpravidla se nepřekračuje dávka 100 U Botoxu na jedno sezení. Alespoň částečnou redukci tvorby slin udává až 90 % léčených.²⁷ Efekt trvá až pět měsíců. Aplikace se provádí pod prostou vizuální kontrolou, někteří autoři doporučují aplikovat za sonografické kontroly.²⁸

Protektivní ptóza

Lagoftalmus, který vzniká při lézích lícního nervu, je většinou řešen chirurgickou tarzorafí, tedy sešitím víček. Cílem je léčba korneálních defektů. Stejného efektu lze dosáhnout aplikací BTX do m. levator palpebrae superioris, čímž způsobíme iatrogeně navozenou ptózu horního víčka. K tomu stačí dávka 2,5–5 U Botoxu, efekt trvá v průměru sedm týdnů.²⁹

Sval	Dávka Botoxu (U)	Dávka Dysportu (U)
m. flexor digitorum superficialis	25–50	75–150
m. flexor digitorum profundus	20–40	60–120
m. extensor pollicis longus	10–20	30–50
m. flexor pollicis longus	10–20	30–50
m. pronator teres	20–30	60–100
mm. lumbricales	5–10	15–30
m. extensor digitorum communis	15–25	50–75

Tab. 6: Dávky BTX do jednotlivých svalů při písácké křeči

Písařská křeč

Choroba byla popsána již v 18. století a v současné době je považována za fokální dystonii organického původu. Jedná se pravděpodobně o určitou genetickou dispozici, na jejímž pozadí se uplatňují určité spouštěcí mechanismy, především stereotypní zátěž končetiny. Při určité úloze (původně to bylo psaní rukou, dnes se často jedná o práci s myší nebo psaní na počítači či jiné aktivity) dochází ke křeči končetiny, která znesnadňuje nebo znemožňuje provést požadovaný výkon. Postihuje dominantní končetinu, ale asi u 50 % nemocných má tendenci se zrcadlově šířit na druhou stranu. Nejvíce jsou postiženy svaly na flexorové straně předloktí: flexor digitorum superficialis, flexor digitorum profundus, flexor pollicis longus a lumbrikální svaly. Na dorzální straně předloktí bývají postiženy m. extensor digitorum communis, m. extensor indicis a m. extensor pollicis longus. Aplikace BTX se doporučuje pod EMG kontrolou, zvláště v případech hlouběji uložených svalů. Dávky je třeba individualizovat, aby bylo dosaženo přiměřeného efektu bez výraznějších paretických projevů. Příklady dávek BTX a jednotlivých svalů aplikovaných při písařské křeči jsou uvedeny v tabulce 6. Léčba je alespoň částečně účinná u 80 % nemocných.^{30, 31} Efekt zpravidla trvá obvyklé tři měsíce.

Chronické bolesti hlavy

Migréna a tenzní bolesti hlavy patří mezi nejčastější zdravotní potíže, které sužují lidstvo. Současná léčba je ve většině případů úspěšná, zůstává však malé procento nemocných s častými nebo chronickými bolestmi hlavy, kteří špatně reagují jak na abortivní léčbu, tak na medikamentózní prevenci, jejímž cílem je snížení frekvence záchvatů. Přes všeobecně přijímanou trigeminovaskulární patofyziologii nejsou některé mechanismy, zvláště u chronických bolestí hlavy, dosud plně objasněny. Zvýšené svalové napětí perikraniálních svalů je považováno za faktor, který se může podílet na zvýšení frekvence a chronicitě potíží.³² BTX se aplikuje nejčastěji do m. temporalis, m. frontalis, m. trapezius, event. m. corrugator a m. procerus. Maximální dávka na jedno sezení se pohybuje mezi 25–100 U Botoxu. Léčba byla předmětem klinických studií u chronických denních bolestí hlavy (více než 15 dnů bolestí hlavy za měsíc) a v případech tenzích bolestí hlavy. U migrény byla zkoušena k snížení frekvence záchvatů. Proběhlo 11 kontrolovaných studií, které neprokázaly v uvedených indikacích nepochybný benefit a utlumily počáteční nadšení. V současné době nejde o standardní indikaci a definitivní stanovisko si vyžádá ještě další dobře naplánované klinické studie.³³

Literatura

1. ERBGUTH, F. J. Historical Notes on Botulism, Clostridium botulinum, Botulinum Toxin, and the idea of the Therapeutic Use of the Toxin. *Mov. Disord.* 2004, Suppl. 8: 52–56.
2. JANKOVIC, J., BRIN, M. F. Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications. *Muscle Nerve* 1997, 6 (Suppl.):129–145.
3. PRICE, J., O'DAY, J. Efficacy and side effects of botulinum toxin treatment for blepharospasm and hemifacial spasm. *Aust N Z J Ophthalmol* 1994, 22: 255–260.
4. KAŇOVSKÝ, P. Botulotoxin a jeho role v léčbě neurologických onemocnění. *Neurol pro praxi* 2001, 1: 42–46.
5. BRIN, M. F. Botox bulletin. California: Med Write, Incorporated, 1995.
6. SAVINO, P. J., MAUS, M. Botulinum toxin therapy. *Neurol Clin* 1991, 9: 205–224.
7. BRIN, M. F. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve* 1997, 6 (Suppl.): 146–168.
8. ELSTON, J. S. Long-term results of treatment of idiopathic blepharospasm with botulinum toxin injections. *Br J Ophthalmol* 1987, 71: 664–668.
9. BARNES, M. P., BEST, D., KIDD, L., ROBERTS, B., STARK, S., WEEKS, P., WHITAKER, J. The use of botulinum toxin type-B in the treatment of patients who have become unresponsive to botulinum toxin type-A – initial experiences. *Eur J Neurol* 2005, 12: 947–955.
10. KAŇOVSKÝ, P., BAREŠ, M., STREITOVÁ, H., POSPÍŠILOVÁ, D., DUFEK, M. Socioekonomické aspekty terapie faciálních dyskinezí botulotoxinem A. *Cesk Slov Neurol N* 1996, 59: 148–151.
11. RŮŽIČKA, E., ROTH, J., DIBLÍK, P. Botulotoxin v léčbě blefarospasmu. *Cas Lek Cesk* 1992, 131: 213–216.
12. FAHN, S., BRESSMAN, S. B., BRIN, M. F. Dystonia. In: Rowland, L. P. Merritt's textbook of neurology. 9th ed. London: Williams&Wilkins, 1995: 705–712.
13. ROTH, J., RŮŽIČKA, E. Nemoci extrapyramidového systému – stručný klinický přehled. Praha: Cover design, 1998: 48–51.
14. BORODIC, G. E., COZZOLINO, D. Blepharospasm and its treatment, with emphasis on the use of botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg* 1989, 83: 546–554.
15. JANKOVIC, J., BRIN, M. F. Botulinum Toxin: Historical Perspective and Potential New Indications. In: Mayer, N. H., Simpson, D. M., eds. Spasticity: Etiology, Evaluation, Management and the Role of Botulinum Toxin. New York: WE MOVE, 2002: 100–109.
16. ADAMOVÁ B., ADAMOVÁ D., BEDNAŘÍK, J., VOHÁŇKA, S. Léčba botulotoxinem u nemocných s blefarospasmem a hemispasmem lícního nervu. *Cesk Slov Neurol N* 2001, 64/97: 167–172.
17. WANG, A., JANKOVIC, J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. *Muscle Nerve* 1998, 21: 1740–1747.



18. TSUI, J. K. C., EISEN, A., STOESSL, A. J., CALNE, S., CALNE, D. B. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986, 8501: 245–247.
19. KAŇOVSKÝ, P. Cervikální dystonie. *Cesk Slov Neurol N* 2007, 70/103(4): 358–370.
20. KAŇOVSKÝ, P., STREITOVÁ, H., DANIEL, P., HEKERLOVÁ, R., BAREŠ, M., DUFEK, J. Dlouhodobá remise cervikální dystonie navozená léčbou botulotoxinem A – signál možného ovlivnění centrálního dystonického mechanismu? *Cesk Slov Neurol N* 1998, 61: 124–136.
21. BAREŠ, M., REKTOROVÁ, I., BALÁŽ, M., STREITOVÁ, H., MINKS, E., KAŇOVSKÝ, P., REKTOR, I. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A – retrospective assessment of the clinical and quality of life impact. *Neurology* 2007, 68 (Suppl 1): A381.
22. KAŇOVSKÝ, P., BARREŠ, M., DUFEK, J. A KOL. Spasticita. 1st ed. Praha: Maxdorf, 2004.
23. BOHANNON, R. W., SMITH, M. B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*, 1987: 206–27.
24. The We Move Spasticity Study Group. Dosing, Administration, and a Treatment Algorithm for Use of Botulinum Toxin Type A for Adult – Onset Muscle Overactivity in Patients with an Upper Motoneuron Lesion. In: Mayer, N. H., Simpson, D. M., eds. *Spasticity: Etiology, Evaluation, Management and the Role of Botulinum Toxin*. New York: WE MOVE, 2002: 154–165.
25. GROSSE, J., KRAMER, G., STOHRER, M. Success of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 2005, 47: 653–659.
26. JOST, W. H., NAUMANN, M. Botulinum toxin in neuro-urological disorders. *Mov Disord* 2004, 19: S142–145.
27. PORTA, M., GAMBA, M., BERTACCHI, G., VAJ, P. Treatment of sialorrhoea with ultrasound guided botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 70: 538–540.
28. TAN, E. K. Botulinum toxin treatment of sialorrhoea: comparing different therapeutic preparations. *Eur J Neurol* 2006, 13 (Suppl 1): 60–64.
29. ELLIS M. F., DANIELL, M. An evaluation of the safety and efficacy of botulinum toxin type A (Botox) when used to produce a protective ptosis. *Clin Experiment ophtalmol* 2001, 29: 394–399.
30. JANKOVIC, J., SCHWARTZ, K., DONOVAN, D. T. Botulinum toxin treatment of cranio-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990, 53: 633–639.
31. LEES, A. J., TURJANSKI, N., RIVEST, J., WHURR, R., LORCH, M., BROOKES, G. Treatment of cervical dystonia hand spasm and laryngeal dystonia with botulinum toxin. *J Neurol* 1992, 239: 1–4.
32. LODER, E., BIONDI, D. Use of Botulinum toxins for Chronic Headaches: A Focused Review. *Clin J Pain* 2002, 18: S169–S176.
33. SCHULTE-MATTIER, W. J., MARTINEZ-CASTRILLO, J. C. Botulinum toxin therapy of migraine and tension-type headache: comparing different botulinum toxin preparations. *Eur J Neurol* 2006, 13 (Suppl 1): 51–54.

