

*Sławomir W. Cichy*

## **Toksyna botulinowa – alternatywa klasycznej farmakoterapii w neurologii**

II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### **Streszczenie**

W ostatnich latach obserwujemy rosnące zainteresowanie toksyną botulinową (TB) jako ważnym środkiem terapeutycznym w leczeniu zaburzeń neurologicznych charakteryzujących się wzmożoną czynnością mięśniową. Artykuł omawia najbardziej popularne zastosowanie kliniczne i skuteczność iniekcji TB.

### **Summary**

In the past years we have observed a growing interest in botulinum toxin (BTX) as an important therapeutic agent in the treatment of neurological disorders characterized by excessive muscular activity. The article describes the most popular clinical applications and efficacy of BTX injections.

Od połowy lat 80-tych obserwuje się stały wzrost zainteresowania toksyną botulinową (TB) jako środkiem terapeutycznym w neurologii oraz stopniowe rozszerzanie wskazań do stosowania tego preparatu w leczeniu różnych zaburzeń związanych z nadmierną czynnością mięśniową. Wprowadzenie TB do lecznictwa neurologicznego poprzedziły pionierskie prace A. Scotta z San Francisco, który w latach 70-tych, po serii doświadczeń na zwierzętach, zastosował toksynę botulinową jako alternatywną metodę korekcji zęza u ludzi (37). W kolejnych latach rozszerzono stopniowo zakres zastosowań terapeutycznych TB. Dopiero jednak oficjalna rejestracja preparatów toksyny botulinowej w USA w 1989 r. (Botox, Allergan Inc.) oraz w Wielkiej Brytanii w 1991 r. (Dysport, Porton Products Ltd.) otworzyła drogę do pełniejszego wykorzystania botuliny w praktyce klinicznej. Iniekcje TB stały się rutynową metodą z wyboru w leczeniu niektórych postaci dystonii miejscowych (23). Spektrum wskazań do stosowania TB stale się rozszerza, obejmując inne zaburzenia neurologiczne (np. spastyczność, drżenie) i pozaneurologiczne (laryngologia, gastroenterologia, kosmetologia). Dziedzina ta bardzo dynamicznie się rozwija, zyskując status odrębnego i znaczącego działu terapii. Skalę tego fenomenu oddaje choćby lawina nowych publikacji, które pojawiają się w literaturze medycznej (w systemie Medline w przedziale lat 1992-1997 można odnaleźć prawie 600 pozycji z tego zakresu). Polskie doświadczenia z zastosowaniem TB

w neurologii są wciąż dość ograniczone, a publikacje na ten temat w polskich czasopismach medycznych nie są wolne od błędów. Wydaje się, że zarejestrowanie w ostatnim czasie preparatów toksyny botulinowej przez Ministerstwo Zdrowia i w konsekwencji łatwiejsza dostępność leku powinny wpłynąć na upowszechnienie się tej metody leczenia w Polsce.

Celem niniejszej pracy jest syntetyczne podsumowanie dotychczasowych doświadczeń ze stosowaniem TB w neurologii, z uwzględnieniem technik już niejako standardowych oraz nowszych, które jeszcze niedawno miały charakter eksperymentu klinicznego, ale w niedalekiej przyszłości mogą się stać uznaną metodą terapeutyczną.

### Struktura i patofizjologia TB

Toksyna botulinowa jest naturalnym białkiem wytwarzanym przez beztlenową laseczkę jadu kiełbasianego *Clostridium botulinum* (12). Istnieje siedem antygenowo odrębnych typów TB: A, B, C, D, E, F i G. Znaczenie toksykologiczne w klinice ludzkiej mają typy A, B i E. Białkowa cząsteczka TB ma ciężar ok. 150 kDa, zbudowana jest z łańcucha ciężkiego (ok. 100 kDa) i lekkiego (ok. 50 kDa) połączonych mostkiem dwusiarczkowym (22). Niektóre typy TB wytwarzane są w postaci pojedynczego łańcucha (typ E) lub mieszaniny łańcucha pojedynczego i podwójnego (typ B). W warunkach naturalnych białko toksyny botulinowej łączy się w większe kompleksy z innymi białkami. Różne typy TB występują w postaci różnej wielkości kompleksów białkowych o masie cząsteczkowej kilkuset kDa, w przypadku typu A kompleks taki może osiągnąć wielkość 900 kDa.

Toksyna botulinowa jest jedną z najsilniej działających znanych toksyn. Zatrucie jadem kiełbasianym (botulizm) może przybierać różne postacie zależnie od drogi zakażenia. Zakażenie następuje najczęściej drogą pokarmową (TB typu A, B lub E), rzadko mamy do czynienia z zakażeniem przyrannym. Szególną postacią jest botulizm niemowląt (głównie TB typu A lub B).

Zastosowanie lecznicze toksyny botulinowej dotyczy przede wszystkim typu A, rzadziej typu B i F. Działanie toksyny ma charakter presynaptyczny i polega na hamowaniu uwalniania acetylocholin (ACh) w synapsie nerwowo-mięśniowej. Reakcja ta zachodzi w kilku etapach (22). Początkowo łańcuch ciężki TB łączy się przez końcową grupę karboksylową z białkami receptorowymi w błonie presynaptycznej płytki nerwowo-mięśniowej. Następnie, na drodze aktywnej (związanej z wydatkiem energetycznym) endocytozy cząsteczka TB przenika do cytosolu zakończenia nerwowego. Toksyczne działanie TB związane jest z łańcuchem lekkim i polega na niszczeniu białkowego systemu odpowiedzialnego za transport pęcherzyków zawierających ACh przez błonę presynaptyczną do szczeliny synaptycznej. Różne typy TB działają jak swoiste proteazy i niszczą określone komponenty systemu transportującego. Typ A rozszczepia cytoplazmatyczne białko SNAP-25 (synaptosomal associated

protein), uniemożliwiając przesuwanie pęcherzyka synaptycznego w kierunku błony presynaptycznej zakończenia nerwowego.

Wiązanie cząsteczki TB z błoną presynaptyczną ma charakter nieodwracalny i powoduje w konsekwencji wiotkie porażenie mięśnia. Powrót zniesionej czasowo funkcji zachodzi na drodze tworzenia kolaterali i formowania nowych zakończeń nerwowo-mięśniowych. Zwykle proces ten trwa od kilku tygodni do kilku miesięcy (12).

### Preparaty TB stosowane w leczeniu

Na rynku farmaceutycznym dostępne są obecnie dwa preparaty toksyny botulinowej typu A: Botox produkowany przez amerykańską firmę Allergan Inc. oraz Dysport produkowany przez brytyjską firmę Speywood Pharmaceuticals Ltd. (wcześniej Porton Products Ltd.). Oba preparaty mają postać białego liofilizowanego proszku i przed użyciem muszą być rozpuszczone w 0,9% NaCl. Różna ilość rozpuszczalnika pozwala uzyskać różne stężenia TB; jest to pożądane przy iniekcjach do mięśni o różnej wielkości. Fiolka preparatu TB po otwarciu powinna być właściwie zużyta w całości, ponowne zamrażanie i dłuższe (powyżej kilku godzin) przechowywanie rozpuszczonej poprzednio substancji jest niewskazane ze względu na trudne do precyzyjnego określenia osłabienie mocy toksyny (31).

Fiolka preparatu Botox zawiera 100 j. TB, a fiolka preparatu Dysport – 500 j. Biologiczna moc TB określana jest w jednostkach międzynarodowych; 1 IU (international unit) lub m.u. (mouse unit) jest taką ilością toksyny, która po podaniu dootrzewnowym zabija 50% populacji myszy Swiss-Webster ( $LD_{50}$ ). Krytyczne znaczenie ma fakt, iż na skutek różnic technologicznych 1 jednostka preparatu Botox oznacza inną moc biologiczną niż 1 jednostka preparatu Dysport. Dlatego nie należy automatycznie porównywać dawek obu preparatów. Można w przybliżeniu przyjąć, że 1 j. Botox odpowiada 3–5 j. Dysport (15, 28); trzeba mieć świadomość tych różnic stosując odmienne preparaty TB. Wcześniejsze piśmiennictwo polskie w tym zakresie zawiera błędy i może powodować zamieszanie w dawkowaniu TB (np. zastosowanie 800 j. Dysport może być pożądane w kręczy karku, ale użycie 800 j. Botox w tej sytuacji może być bardzo groźne w skutkach).

### Ogólne zasady iniekcji TB

Toksyna botulinowa może być wstrzykiwana do różnych mięśni wykazujących nadmierną aktywność. Instrukcja producenta podaje sposób przygotowania roztworów o określonym stężeniu i sugestie dotyczące dawek w typowych sytuacjach klinicznych. Od dawna toczyła się dyskusja czy wykonywać iniekcje jedno- czy wielopunktowe. Przeważająca część badaczy, w odniesieniu do

większych mięśni, stosuje wstrzyknięcia w kilka punktów zakładając, iż pozwala to na bardziej homogenny rozkład TB w obrębie mięśnia (23, 31). Wybór mięśni do iniekcji podyktowany jest oczywiście rodzajem obserwowanych zaburzeń ruchowych. Czasem jednak wzrokowa lub palpacyjna ocena nie pozwala na precyzyjną identyfikację mięśni wykazujących nadmierną czynność. Dotyczy to sytuacji gdy czynność taką przejawia jednocześnie wiele mięśni, szczególnie głębiej położonych (np. w kręcu karku, kurczu pisarskim, dystonii krtaniowej). W tych przypadkach pomocne, a czasem wręcz konieczne jest zastosowanie elektromiografii (EMG) w celu identyfikacji mięśni i oceny stopnia ich aktywności. Stosowano zarówno techniki standardowe (9) jak i metody analizy automatycznej (7).

Iniekcje TB są, przy właściwym stosowaniu, w zasadzie metodą bezpieczną. Należy jednak zachować ostrożność w stanach istniejącego już wcześniej osłabienia siły mięśni w przebiegu miastonii, zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona lub stwardnienia zanikowego bocznego. Nie poleca się podawania TB w okresie ciąży lub laktacji (39). Nie powinno się też stosować dawek zbyt wysokich, sugeruje się, aby nie przekraczać maksymalnej dawki 400 j. dla preparatu Botox lub 1200 j. dla preparatu Dysport. Nawet jednak spełnienie tych warunków nie zabezpiecza całkowicie przed wystąpieniem działań niepożądanych. Są one różne w zależności od miejsca iniekcji i mają z reguły charakter przejściowy.

Leczenie toksyną botulinową wykazuje często wysoką skuteczność. Są jednak sytuacje kiedy zawodzi. Przyczyny niepowodzeń można podzielić na pierwotne (niewłaściwy wybór mięśnia, zbyt mała dawka) oraz wtórne, związane z istnieniem przeciwciał przeciwko TB (13). Częstość występowania przeciwciał ocenia się w literaturze na 3–10% (23), a różnice częstości mogą być związane z rodzajem stosowanego testu immunologicznego. W przypadku istnienia przeciwciał przeciwko TB typu A można zastosować inne odmiany antygenowe, tj. typ B lub F (24, 29). Obserwuje się wówczas efekty podobne jak przy stosowaniu typu A, ale poprawa kliniczna jest zazwyczaj krótsza.

## Najważniejsze zastosowania kliniczne TB

### A. DYSTONIE MIEJSCOWE

#### 1. Kurcz powiek

Termin kurcz powiek odnosi się do mimowolnego skurczu mięśnia okrężnego oka (21). Postać samoistna (idiopatyczna) tego zaburzenia jest typowym przykładem dystonii miejscowej. Kurcz powiek występuje najczęściej między 50 a 70 r.ż. i dotyczy częściej kobiet niż mężczyzn. Choroba zaczyna się zwykle nadmiernym mruganiem, następnie skurcze stają się coraz częstsze i dłuższe. Początkowo może być zajęte jedno oko, potem zaburzenie ma charakter obustronny, choć nie zawsze symetryczny. Nasilenie choroby sięga maksimum w ciągu 2–3 lat. Kurcz powiek może być tak silny, iż powoduje czynnościową

ślepotę (Elston, 1987). Etiologia choroby jest nieznana (21). Leczenie farmakologiczne uwzględnia zwykle środki antycholinergiczne (tryheksyfenidyl), także klonazepam, baklofen, tetrabenazynę, karbamazepinę, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne. W opornych przypadkach stosuje się niekiedy leczenie chirurgiczne – częściowe lub całkowite usunięcie m. okrężnego oka. Nawet jednak tak drastyczna metoda nie zawsze prowadzi do wyleczenia.

Obecnie uważa się, iż leczeniem z wyboru samoistnego kurczu powiek jest miejscowe zastosowanie toksyny botulinowej (17). Wstrzyknięć dokonuje się w m. okrężny oka, zwykle w trzech punktach (górną powiekę – bocznie i przyśrodkowo, dolną powiekę – bocznie), stosując łącznie na jedno oko do 25 j. preparatu Botox (23, 25) lub 120 j. preparatu Dysport (18). Należy unikać wstrzyknięć do środkowej części górnej powieki, aby zmniejszyć ryzyko porażenia m. dźwigacza powieki. Działanie toksyny ujawnia się w ciągu 2–4 dni i osiąga szczyt po ok. 2 tygodniach. Efekt leczniczy utrzymuje się ok. 3 miesięcy i zwykle po tym czasie chorzy wymagają ponownej iniekcji. Wówczas możliwa jest modyfikacja dawki wyjściowej (zmniejszenie lub zwiększenie) w zależności od osiągniętych rezultatów klinicznych. Ogólna skuteczność TB w kurczu powiek jest wysoka i wynosi według różnych autorów od 70 do 100% leczonych chorych, zazwyczaj ok. 90% (39). Wśród możliwych działań niepożądanych najczęstsze jest opadanie powiek, rzadziej występuje podwójne widzenie, inne objawy są sporadyczne (19, 25). Należy zapewnić chorego, że działania uboczne, jeśli się pojawiają, są przejściowe i ustępują zwykle w ciągu 1–2 tygodni.

## 2. Dystonia szyjna (kręcz karku)

Samoistny kręcz karku, jakkolwiek rzadki w populacji ogólnej, jest prawdopodobnie najczęstszą postacią dystonii miejscowej (14). Schorzenie to występuje zwykle po 40 r.ż., wśród chorych prawie dwukrotnie przeważają kobiety. Mimo długiej historii badań nad patogenezą kręczu karku, dokładne przyczyny choroby nie są znane. W kręczu karku dochodzi do mimowolnego skurczu różnych mięśni szyi, co prowadzi do przymusowego, odmiennego od naturalnego, ustawienia głowy. Skurcz mięśni może mieć charakter toniczny, kloniczny, może mu także towarzyszyć drżenie. W zależności od pozycji w jakiej ustawia się głowa można wyróżnić kilka form klinicznych kręczu karku. Najczęstszy jest typ skręcający, który występuje u ponad połowy chorych. Rzadziej występuje skłon głowy do boku (laterocollis), odgięcie ku tyłowi (retrocollis), wyjątkowo zaś pochylenie do przodu (anterocollis). Złożony często charakter ruchów mimowolnych u badanego chorego trudno jest w precyzyjny sposób opisać. Na częściową obiektywizację pozwalają stosowane skale kliniczne, np. popularna skala Tsui i wsp. (40). Skale te wykorzystywane są także dla oceny skuteczności leczenia.

W terapii farmakologicznej kręczu karku najbardziej popularne są środki antycholinergiczne (tryheksyfenidyl), poza tym benzodiazepiny, antagoniści dopaminy, karbamazepina, baklofen. Leczenie chirurgiczne (stereotaktyczna talamotomia, miotomia tj. przecięcie m. mostkowo-obojęczykowo-sutkowego,

rizotomia tj. przecięcie korzeni C1-C3, przecięcie nerwów zaopatrujących odpowiednio mięśnie) nie zawsze bywa skuteczne i może być obciążone poważnymi powikłaniami.

W tej sytuacji bardzo ważną rolę w leczeniu samoistnego kręczu karku odgrywa miejscowe stosowanie toksyny botulinowej (39). Wybór mięśnia do iniekcji podyktowany jest obrazem klinicznym. Najczęściej są to mięśnie: m. mostkowo-obojczykowo-sutkowy, m. płatowaty głowy, mm. pochyłe, mm. przykręgosłupowe szyjne, m. czworoboczny. Zwykle zachodzi konieczność podania TB do kilku mięśni jednocześnie. Dawka TB dobierana jest indywidualnie, zależnie od stopnia aktywności danego mięśnia. Ilość toksyny na jeden mięsień waha się od 25 do 100 j. preparatu Botox lub 100–300 j. preparatu Dysport. Całkowita ilość TB w czasie jednej sesji terapeutycznej nie powinna przekraczać 300 j. Botox lub 1200 j. Dysport. Oczywiście należy się starać stosować najniższe dawki skuteczne.

W odniesieniu do kręczu karku dobór właściwej dawki w oparciu o ocenę wizualną i palpacyjną mięśnia może być często zawodny. W przypadku złożonego obrazu klinicznego, przy aktywacji mięśni głębiej położonych pomocne jest wykorzystanie badania EMG (9, 34). Szczególnie przydatne jest zastosowanie automatycznych metod ilościowej analizy zapisu, pozwalające na dobór dawki proporcjonalnie do stopnia skurczu danego mięśnia (7).

Po podaniu toksyny jej działanie ujawnia się w ciągu 7–14 dni, osiągając maksymalny efekt po ok. 6 tygodniach. Działanie preparatu utrzymuje się przez okres 8–12 tygodni. Przeciętnie po 3 miesiącach chorzy wymagają ponownej iniekcji. Ogólna skuteczność TB w kręczu karku wynosi od 60 do 90% leczonych przypadków (23).

Najpoważniejszym powikłaniem, które może wystąpić po podaniu TB do mięśni szyi są zaburzenia połykania. Częstość tego objawu waha się u różnych autorów od 8% (25) do 74% (2); jest to prawdopodobnie związane z wysokością stosowanych dawek (3). Inne działania niepożądane, takie jak suchość w gardle, osłabienie mięśni szyi, zaburzenia fonacji, zaburzenia oddychania są znacznie rzadsze.

### 3. Kurcz pisarski

W grupie dystonii związanych z wykonywaniem specyficznych, celowych, często powtarzanych ruchów (np. pisanie, gra na instrumencie muzycznym, niektóre dziedziny rzemiosła lub sportu) najbardziej znanym przykładem jest kurcz pisarski. Zaburzenie to występuje najczęściej w wieku dojrzałym (między 20 a 50 r.ż.), z równą częstością dotyczy mężczyzn i kobiet. W większości przypadków schorzenie ma charakter samoistny, rzadko może występować w przebiegu stwardnienia rozsianego lub choroby Parkinsona. Obraz kliniczny jest typowy. Zwykle wkrótce po rozpoczęciu pisania dochodzi do skurczu mięśni ręki. Jest on często bolesny, może obejmować przedramię. Ręka przybiera nienaturalne ułożenie, pisanie może stać się zupełnie niemożliwe. Przerwanie pisania prowadzi do ustąpienia skurczu.

Wyniki farmakologicznego leczenia skurczu pisarskiego są często niezadowolające. Próbuje się stosować preparaty lewodopy, środki antycholinergiczne, neuroleptyki, benzodiazepiny, baklofen. Pewne znaczenie może mieć psychoterapia.

Stosowanie toksyny botulinowej w kurczu pisarskim jest sprawą dość złożoną. Wynika to z niejednorodnego wzorca ruchowego, zaangażowania często wielu agonistycznych i antagonistycznych mięśni. Przed podaniem TB konieczna jest dłuższa obserwacja kliniczna i badanie palpacyjne w celu identyfikacji właściwych mięśni. Dużą rolę odgrywa wielokanałowa rejestracja EMG, szczególnie dla oceny mięśni głębiej położonych, niedostępnych bezpośredniej palpacji. W celu zmniejszenia dyskomfortu chorego implantuje się giętkie elektrody z cienkiego drutu, umożliwiające zapis w trakcie wykonywania określonych celowych czynności, np. pisania. Do iniekcji TB wybiera się, zależnie od sytuacji klinicznej, różne mięśnie (zginacze i prostowniki palców i nadgarstka) leżące w obrębie przedramienia. Dawki TB w przeliczeniu na jeden mięsień dobierane są indywidualnie i mogą być różne. Tsui i wsp. (41) stosowali przeciętnie 25–50 j. preparatu Botox, a grupa badaczy z National Hospital Queen Square w Londynie 40–120 j. preparatu Dysport (36). Stosowane były również dawki niższe (42) i wyższe (23). Skuteczność TB w skurczu pisarskim oceniana jest różnie. Wcześniejsze doniesienia podają wysoką skuteczność, od 77% (23) do 84% (8). Wyniki późniejszych prac nie są jednak tak entuzjastyczne i wynoszą od 34% (42) do 60% (41); wydaje się, że jest to ocena bardziej realistyczna. Działaniem niepożądanym przy stosowaniu TB w kurczu pisarskim może być miejscowe osłabienie siły mięśniowej, ale tak jak i inne powikłania terapii botuliną, jest ono przejściowe i ustępuje samoistnie.

## B. ZABURZENIA NIEDYSTONICZNE

### 1. Połowiczny kurcz twarzy

Mianem tym określa się krótkie, kloniczne skurcze mięśni twarzy unerwionych przez n. twarzowy. Schorzenie to pojawia się w wieku 40–50 lat, występuje dwukrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn (18). Zawyczej skurcze obejmują początkowo m. okrężny oka, następnie rozszerzają się na inne mięśnie twarzy, a nawet m. szeroki szyi. Schorzenie dotyczy jednej połowy twarzy, częściej lewej. Może się nasilać pod wpływem emocji. Połowiczny kurcz twarzy nie stanowi wprawdzie poważnego problemu zdrowotnego, ale może, ze względu na krępujący defekt kosmetyczny, w znaczący sposób ograniczać funkcjonowanie społeczne chorego. Uważany dawniej za schorzenie samoistne, połowiczny kurcz twarzy może być spowodowany konfliktem naczyniowym. Według koncepcji Janetty (26) dochodzi do ucisku n. twarzowego przez kręte naczynie tylnej jamy czaszki. Zwykle jest to t. mózdkowa dolna przednia lub tylna. Ucisk n. twarzowego ma prowadzić do odcinkowej demielinizacji i w konsekwencji do efaptycznego przewodzenia bodźców w nerwie, co może się

objawiać niekontrolowanym skurczem różnych mięśni twarzy (32). W związku z powyższą koncepcją niektórzy badacze postulują chirurgiczne leczenie połowiczego kurczu twarzy. Kraniotomia i eksploracja tylnej jamy czaszki nie są jednak wolne od ryzyka powikłań. Częściej zatem wybiera się leczenie nieoperacyjne. Tradycyjne środki (karbamazepina, baklofen, fenytoina) są raczej mało skuteczne (41).

Przełomem w leczeniu połowiczego kurczu twarzy stało się wprowadzenie toksyny botulinowej. Podaje się TB w kilka punktów, uwzględniając m. okrężny oka, m. marszczący brwi, m. jarzmowy, m. obniżający wargę dolną, m. obniżający kąt ust, m. śmiechowy, m. szeroki szyi. Stosuje się zwykle niewielkie dawki TB na jeden miesiąc, zwykle 5–10 j. (18). Działanie toksyny pojawia się po kilku dniach i trwa średnio 3–4 miesiące. Skuteczność TB w połowicznym kurczu twarzy jest bardzo wysoka i wynosi powyżej 90% (39). Jankovic i wsp. (25) uważają iniekcje TB za metodę z wyboru w leczeniu omawianego schorzenia. Możliwe działania niepożądane obejmują opadanie powiek i osłabienie mięśni mimicznych; objawy te występują jednak stosunkowo rzadko i mają zazwyczaj niewielkie nasilenie.

## 2. Spastyczność

Przez spastyczność rozumie się powszechnie wzrost napięcia mięśniowego spowodowanego uszkodzeniem górnego neuronu ruchowego. Uszkodzeniu temu towarzyszy charakterystyczne wygórowanie odruchów ścięgniętych i objawy patologiczne takie jak objaw Babińskiego. Obiektywizacja i ilościowy pomiar spastyczności są trudne, stosuje się w tym celu różne skale kliniczne, najbardziej popularna jest skala Ashwortha (35). Patofizjologia spastyczności jest zagadnieniem złożonym. Tradycyjnie uważa się, że za wzrost napięcia mięśniowego odpowiada zniesienie hamującego wpływu dróg zstępujących (siatkowo-rdzeniowej i przedsiódkowo-rdzeniowej). Podnosi się także znaczenie czynności dróg wstępujących (afferentnych włókien z wrzecion mięśniowych) związanej ze wzrostem tonicznej aktywności motoneuronów gamma. Na poziomie biochemicznym istotne są zaburzenia w układzie neuroprzekaźników hamujących (GABA, glicyna), pobudzających (kwas glutaminowy) i modulujących (noradrenalina, dopamina, serotonina). Na tych przesłankach opiera się dotychczasowe leczenie farmakologiczne spastyczności (baklofen, benzodiazepiny, klonidyna, dantrolen); jest ono jednak tylko częściowo skuteczne.

Od kilku lat istotny postęp w terapii spastyczności wiąże się z wprowadzeniem toksyny botulinowej (33). Dziedzina ta bardzo intensywnie się rozwija; program III Europejskiego Sympozjum nt. Toksyny Botulinowej w Londynie w marcu 1997 r. był zdominowany przez doniesienia dotyczące skuteczności stosowania TB w stanach spastycznych. Botulinę podawano w różnych schorzeniach neurologicznych, np. po urazach układu nerwowego (44), w stwardnieniu rozsianym (20), w mózgowym porażeniu dziecięcym (10). Duże znaczenie, ze względu na rozmiary zjawiska, ma leczenie spastyczności u chorych po przebytym udarze mózgu. Sipmsen i wsp. (38) obserwowali istotne (powyżej



1 punktu w pięciostopniowej skali Ashwortha) zmniejszenie napięcia mięśniowego w niedowładnej kończynie. Wielu autorów potwierdza te korzystne rezultaty (6, 20, 27). Podkreśla się znaczenie stosowania TB dla zwiększenia efektywności rehabilitacji po udarze (30, 43).

Wybór mięśni, w które podaje się toksynę botulinową podtyktowany jest sytuacją kliniczną. Ze względu na różną wielkość mięśni dawki TB znacznie się wahały: 25–400 j. dla preparatu Botox i 16–2000 j. dla preparatu Dysport (33). W przypadku głębiej położonych mięśni pomocną rolę w ich identyfikacji i określeniu stopnia skurczu odgrywa EMG (34). Działania niepożądane przy podawaniu TB w spastyczności, wyrażające się przejściowym pogłębieniem osłabienia mięśni, są jednak rzadkie i nie mają istotnego znaczenia klinicznego.

### C. INNE ZASTOSOWANIA KLINICZNE TB

Do ważnych pozaneurologicznych zastosowań TB należy leczenie dystonii krtaniowych (5). Zasadniczo można wyróżnić dwa typy tego zaburzenia: postać przywodzeniową (struny głosowe zbliżone do siebie, wąska szpara głośni) oraz odwodzeniową (struny głosowe rozsunięte, szeroka szpara głośni). W postaci przywodzeniowej stosowanie TB daje bardzo dobre efekty, skuteczność wynosi 75–95% (23). Poprawa występuje już po kilku godzinach, osiąga szczyt po tygodniu i utrzymuje się przez kilka miesięcy. Trudniejsze technicznie i nie tak spektakularne jest leczenie postaci odwodzeniowej. Trzeba podkreślić, iż podawanie TB w dystoniach krtaniowych musi się odbywać pod kontrolą EMG.

W gastroenterologii stosowano TB w leczeniu achalazji przełyku (11). W celu zmniejszenia nadmiernego napięcia mięśniowego podawano toksynę do dolnego zwieracza przełyku, uzyskując poprawę u 60–90% pacjentów. Iniekcje TB wykonywano również do innych mięśni gładkich przewodu pokarmowego (1).

Są także próby wykorzystania TB dla osiągnięcia efektów kosmetycznych. Stosowano TB w celu usuwania zmarszczek twarzy i czoła, osiągając dobre rezultaty (4).

### Podsumowanie

W ostatniej dekadzie jesteśmy świadkami znaczącego postępu w badaniach nad zastosowaniem toksyny botulinowej w terapii. W dużej mierze postęp ten dotyczy leczenia zaburzeń neurologicznych. W kilku jednostkach chorobowych podawanie TB wręcz zrewolucjonizowało dotychczasowe postępowanie i stało się swoistą alternatywą dla klasycznej farmakoterapii. Dzisiaj iniekcje toksyny są metodą z wyboru w przypadkach kurczu powiek, połowiczego kurczu twarzy czy kręczu karku. Upowszechniają się stopniowo inne zastosowania TB. Duże nadzieje wiąże się obecnie z możliwością leczenia spastyczności. Zmniejszenie napięcia mięśniowego w przebiegu takich schorzeń

jak stwardnienie rozsiane, mózgowie porażenie dziecięce, urazy układu nerwowego, a w szczególności, ze względu na skalę zjawiska, po przebytym udarze mózgu może znacznie przyspieszyć proces rehabilitacji chorych. Należy się spodziewać, że w najbliższych latach toksyna botulinowa będzie ważnym środkiem w arsenale metod terapeutycznych w neurologii. Można przypuszczać, że stosowanie tego leku upowszechni się także w Polsce.

## Piśmiennictwo

1. Albanese A., Bentivoglio A.R., Cassetta E., Viggiano A., Maria G., Gui D.: The use of Botulinum toxin on smooth muscles. *Eur. J. Neurol.* 1995, 2: 29–33.
2. Anderson T.J., Rivest J., Stell R., Steiger M.J., Cohen H., Thompson P.D., Marsden C.D.: Botulinum toxin treatment of spasmodic torticollis. *J. R. Soc. Med.* 1992, 85: 524–529.
3. Blackie J.D., Lees A.J.: Botulinum toxin treatment in spasmodic torticollis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1990, 53: 640–643.
4. Brin M.F.: Botulinum toxin: new and expanded indications. *Eur. J. Neurol.* 1997, 4 (suppl 2): S59–S65.
5. Brookes G.B.: Laryngeal dystonia. W: Moore P. *Handbook of botulinum toxin treatment.* Blackwell Science, Oxford 1995, 181–205.
6. Cava T.J.: Botulinum toxin management of spasticity in upper motor neuron lesions. *Eur. J. Neurol.* 1995, 2: 57–60.
7. Cichy S.W., Claussen G.C., Smith K.E., Oh S.J., Soong S.J.: Turns analysis in assessment of torticollis patients treated with botulinum toxin. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1994, 90: 51P.
8. Cohen L.G., Hallett M., Geller B.D., Hochberg F.: Treatment of focal dystonias of the hand with botulinum toxin injections. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1989, 52: 355–363.
9. Comella C.L., Buchman A.S., Tanner C.M., Brown-Toms N.C., Goetz C.G.: Botulinum toxin injections for spasmodic torticollis: Increased magnitude of benefit with electromyographic assistance. *Neurology* 1992, 42: 878–882.
10. Cosgrove A.P.: Botulinum toxin in the management of cerebral palsy. *Eur. J. Neurol.* 1995, 2: 73–80.
11. De Looze D.A.: Botulinum toxin in the treatment of achalasia. *Eur. J. Neurol.* 1997, 4 (suppl 2): S85–S89.
12. Dolly J.O.: Therapeutic and research exploitatin of botulinum neurotoxins. *Eur. J. Neurol.* 1997, 4 (suppl 2): S5–S10.
13. Dressler D.: Botulinum toxin therapy failure: causes, evaluation procedures and management stratigis. *Eur. J. Neurol.* 1997, 4 (suppl 2): S67–S70.
14. Duane D.D.: Spasmodic torticollis. W: Jankovic J., Tolosa E. (red.): *Facial Dyskinesias, Advances in Neurology*, Vol. 49. Raven Press, New York 1988.
15. Durif F: Clinical bioequivalence of the current commercial preparations of Botulinum toxin. *Eur. J. Neurol.* 1995, 2: 17–18.
16. Elston J.S.: Long-term results of treatment of idiopathic blepharospasm with botulinum toxin injections. *Brit. J. Ophthalmol.* 1987, 71: 664–668.
17. Elston J.S.: The management of blepharospasm and hemifacial spasm. *J. Neurol.* 1992, 239: 5–8.
18. Elston J.S.: Idiopathic blepharospasm, hemifacial spasm and therapeutic ptosis induction. W: Moore P. *Handbook of botulinum toxin treatment.* Blackwell Science, Oxford 1995, 90–100.
19. Grandas F., Elston J., Quinn N., Marsden C.D.: Blepharospasm: a reviev of 264 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988, 51: 767–772.
20. Grazko M.A., Polo K.B., Jabbari B.: Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology* 1995, 45: 712–717.

21. Hallett M., Daroff R.B.: Blepharospasm: Report of a workshop. *Neurology* 1996, 46: 1213–1218.
22. Hambleton P, Moore A.P.: Botulinum neurotoxins: origin, structure, molecular actions. W: Moore P. *Handbook of botulinum toxin treatment*. Blackwell Science, Oxford 1995, 16–27.
23. Jankovic J.: Botulinum toxin in movement disorders. *Curr. Opin. Neurol.* 1994, 7: 358–366.
24. Jankovic J., Schwartz K.: Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995, 45: 1743–1746.
25. Jankovic J., Schwartz K., Donovan D.T. Botulinum toxin treatment of cranial– cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1990, 53: 633–639.
26. Jannetta P.J.: Posterior fossa neurovascular compression syndromes other than neuralgias. W: Wilkins R.H., Rengachary S.S. (red.). *Neurosurgery*. McGraw-Hill, New York 1985, 1901–1906.
27. Lagueny A.: Botulinum toxin for spasticity: an overview. *Eur. J Neurol.* 1995, 2: 41–46.
28. Marion M.-H., Sheehy M., Sangla S., Soulayrol S.: Dose standardisation of botulinum toxin. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995, 59: 102.
29. Mezaki T., Kaji R., Kohara N., Fujii H., Katayama M., Shimizu T., Kimura J., Brin M.F.: Comparison of therapeutic efficacies of type A and F botulinum toxins for blepharospasm: A double-blind, controlled study. *Neurology* 1995, 45: 506–508.
30. Molteni F.: Botulinum toxin and rehabilitation programs in lower limb spasticity. *Eur. J. Neurol.* 1995, 2: 61–67.
31. Moore A.P.: General and clinical aspects of treatment with botulinum toxin. W: Moore P. *Handbook of botulinum toxin treatment*. Blackwell Science, Oxford 1995, 28–53.
32. Nielsen V.K., Jannetta P.J.: Pathophysiology of hemifacial spasm: Effects of facial nerve decompression. *Neurology* 1984, 34: 891–897.
33. O'Brien C.F.: Overview of clinical trials and published reports of botulinum toxin for spasticity. *Eur. J. Neurol.* 1997, 4(suppl 2): S11–S13.
34. O'Brien C.F.: Injection techniques for botulinum toxin using electromyography and electrical stimulation. *Eur. J. Neurol.* 1997, 4 (suppl 2): S47–S51.
35. Park D.M.: Spasticity in adults. W: Moore P. *Handbook of botulinum toxin treatment*. Blackwell Science, Oxford 1995, 209–221.
36. Pirtosek Z.: Limb dystonia, including writer's cramp. W: Moore P. *Handbook of botulinum toxin treatment*. Blackwell Science, Oxford 1995, 131–150.
37. Scott A.B.: Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980, 87: 1044–1049.
38. Simpson D.M., Alexander D.N., O'Brien C.F., Tagliati M., Aswad A.S., Leon J.M., Gibson J., Mordaunt J.M., Monaghan E.P.: Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1996, 46: 1306–1310.
39. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology: Assessment: The clinical usefulness of botulinum toxin-A in treating neurologic disorders. *Neurology* 1990, 40: 1332–1336.
40. Tsui J., Eisen A., Stoessl A.J., Calne S., Calne D.B.: Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986, 2: 245–246.
41. Tsui J., Bhatt M., Calne S., Calne D.B.: Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp: A double-blind study. *Neurology* 1993, 43: 183–185.
42. Van den Bergh P., Francart J., Mourin S., Kollmann P., Laterre E.C.: Five-year experience in the treatment of focal movement disorders with low-dose Dysport botulinum toxin. *Muscle Nerve* 1995, 18: 720–729.
43. Wallesch C.-W., Maes E., Lecomte P., Bartels C.: Cost-effectiveness of botulinum toxin type A injection in patients with spasticity following stroke: a German perspective. *Eur. J. Neurol.* 1997, 4 (suppl 2): S53–S57.
44. Yablon S.A.: Botulinum toxin A: experience in the management of spasticity among patients with traumatic brain injury. *Eur. J. Neurol.* 1995, 2: 47–55.