

Použití botulotoxinu v neurologii

Use of Botulinum Toxin in Neurology

Souhrn

Botulotoxin je jedním z nejsilnějších přírodních toxinů. Je produkován anaerobní bakterií *Clostridium botulinum*. Způsobuje blokádu uvolnění acetylcholinu na nervosvalové ploténce s následnou poruchou převodu impulzů na sval. Současně vzniká denervační syndrom svalu, do kterého byl botulotoxin aplikován. Existuje sedm typů toxinů, které se liší svým účinkem na proteiny v presynaptickém zakončení. V klinické praxi se používá již více než 30 let a nyní jsou dostupné preparáty botulotoxinu A a B. V současnosti jsou u nás k dispozici dva preparáty botulotoxinu A (Botox® a Dysport®) a jeden typu B (NeuroBloc®). Botulotoxin je velmi účinný lék pro mnoho klinických poruch spojených se zvýšenou aktivitou svalů a zvýšenou činností autonomního systému. Botulotoxin je indikován a hrazen pojišťovnou pro cervikální dystonii a další dystonie, blefarospasmus, hemifaciální spasmus, spasticitu horní končetiny po cévní mozkové příhodě a spasticitu horní i dolní končetiny u dětské mozkové obrny. Má rovněž prokázanou účinnost u chronických bolestí hlavy, dyssynergii sfinkteru a detruzoru močového měchýře, hyperhidrózy, sialorey, v gastroenterologických indikacích (achalázie, anální fisura), v kosmetické indikaci u vrásek v obličeji a u mnoha dalších poruch. Kontraindikací je gravidita, laktace, některé nervosvalové choroby, poruchy hemokoagulace včetně antikoagulační léčby (INR nad 2,8) a zánětlivé kožní změny v místě aplikace. Mezi nežádoucí vedlejší účinky patří přílišné oslabení svalů, bolesti, krvácení a otoky v místě vpichu, cefalea i příznaky připomínající chřipku. Botulotoxin se aplikuje do svalu či podkoží, a to přímo z ruky, za kontroly EMG signálu pomocí duté EMG elektrody, při stimulaci svalu dutou EMG elektrodou, za pomoci ultrasonografie (poloha jehly a břížka svalu) či CT.

Abstract

Botulinum toxin is one of the strongest natural toxins. The toxin is produced by anaerobic bacteria *Clostridium botulinum*. The substance causes a block of acetylcholine release on the neuromuscular endplate with subsequent disruption of impulse transmission on the muscle. At the same time, botulinum toxin causes denervation syndrome of the muscle into which it was administered. There are seven types of botulinum toxin with effects on various proteins in presynaptic ending. In contemporary clinical practice, botulinum toxin has been used for more than 30 years and drugs with botulinum toxin A and B are available. At present, two medicinal products containing botulinum toxin A (Botox® and Dysport®) and one with botulinum toxin B (NeuroBloc®) are available. Botulinum toxin is a highly effective drug used in many clinical conditions associated with increased skeletal muscle activity and increased activity of autonomic system. Botulinum toxin is indicated and reimbursed by insurance companies for cervical dystonia, other dystonias, blepharospasm, hemifacial spasm, upper limb spasticity after stroke, and upper and lower limb spasticity in cerebral palsy. It also has proven efficacy in chronic headache, sphincter-detrusor dyssynergia of urine bladder, hyperhidrosis, sialorrhoea, in gastroenterologic disorders (achalasia, anal fissure), cosmetic indications and in a number of other conditions. Contraindications include pregnancy, lactation, some neuromuscular diseases, haemocoagulation disorders including anticoagulation therapy (INR > 2.8) and inflammatory changes of the skin at the administration site. Adverse events include intensive muscle weakness, pain, hemorrhage into the muscle or subcutaneous tissue, headache as well as flu-like symptoms. Botulinum toxin is injected into muscles or subcutaneous tissue either directly "from hand", guided by EMG signal with a support of hollow monopolar EMG needle electrode, by direct stimulation of the muscle with hollow EMG needle electrode, guided by ultrasonography (position of the needle and the belly of a muscle) or CT.

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
Neurologická klinika
FZS Univerzity Pardubice a Pardubické krajské nemocnice, a.s.
Kyjevská 44
532 03 Pardubice
e-mail: eda.ehler@tiscali.cz

Recenzenti

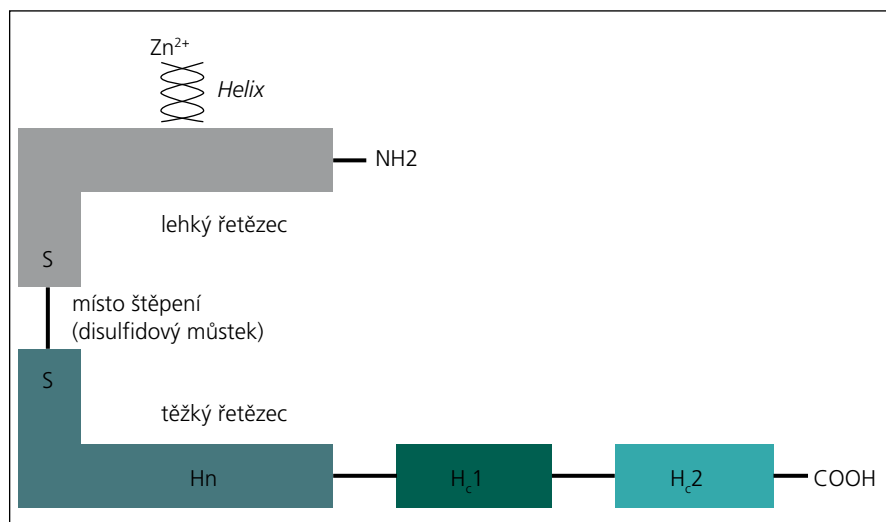
doc. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc.
prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

Klíčová slova

botulotoxin – nervosvalový přenos – chemodenervace – dystonie – spasticita

Key words

botulinum toxin – neuromuscular transmission – chemodenervation – dystonia – spasticity

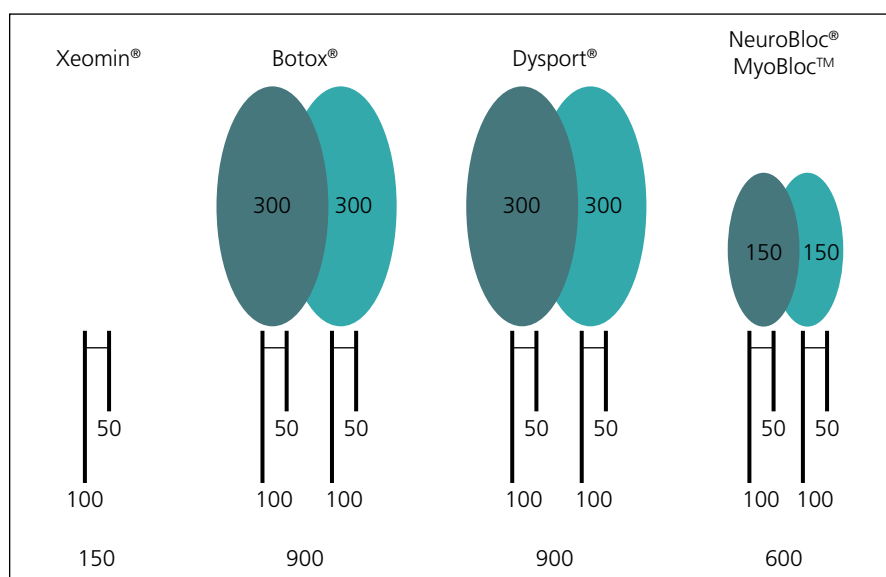


Obr. 1. Schéma molekuly botulotoxinu.

Úvod

Botuloxin je toxin produkovaný bakterií *Clostridium botulinum*, která patří mezi anaerobní mikroorganismy. Intoxikace se vyskytují po požití klobás, konzerv, ale také medu – to jsou intoxikace kojenců a batolat v USA, kde se clostridium množí v úlech, a toto velmi malé množství botulotoxinu představuje nebezpečí pouze pro tak malé děti. Pro kojence jsou nebezpečné i spory clostridia, které se v jeho zažívacím traktu pomnoží a mohou produkovat toxin s následným rozvojem botulizmu [1].

Clostridium produkuje **sedm typů toxinu** (A–G), ale pouze typy A a B jsou komerčně dostupné pro klinické použití. Vzhledem k možnosti chybného přepočtu jednotek, léčebného schématu i výskytu nežádoucích vedlejších účinků doporučila FDA (Food and Drug Administration, USA) používání generických jmen. Pro botulotoxiny A jsou to **onabotulinumtoxin A** (Botox® firmy Allergan), **abobotulinumtoxin A** (Dysport® firmy Ipsen) a **incobotulinumtoxin A** (Xeomin® firmy Merz). Pro botulotoxin B je to **rimabotulinumtoxin B** (Myobloc™/NeuroBloc® firmy Solstice Neurosciences) [2,3].



Obr. 2. Vazba na bílkovinu u jednotlivých preparátů, a tím je dána velikost komplexu toxin a protein i průstup tkáněmi. Xeomin obsahuje pouze molekulu botulotoxinu (50 lehký a 100 kDa těžký řetězec).

Principy působení botulotoxinu

Botulotoxin je endopeptidáza štěpící bílkovinu. Molekula botulotoxinu se skládá z lehkého a těžkého řetězce, které jsou spojeny disulfidickým můstkem (obr. 1). Těžký řetězec se naváže na primární acetylcholinový receptor na axonální membráně a vniká do axonu mechanismem endocytózy. Botulotoxin se predilekčně váže na cholinergní terminální zakončení, a z toho vyplývá paralytický účinek (nikotinové receptory na zakončení motorických axonů s následnou blokadou uvolnění acetylcholinu). Blokadou uvolnění acetylcholinu na muskarinových synapsích vznikají autonomní příznaky (reaktivita zornic, redukce tvorby potu či slin). Lehký řetězec se separuje od těžkého řetězce a v axoplasmě se naváže na SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment REceptor; protein sloužící k navázání na receptor). Botulotoxin A štěpí SNAP-25 (Synaptosomal Associated Protein) na dvě části (inaktivní) a botulotoxin B štěpí VAMP (Vesicle-Associated Membrane Protein). Tímto mechanismem dochází k zablokování uvolnění acetylcholinu do synaptické štěrbině a k blokadě neuromuskulárního přenosu. Následně se objevuje denervační syndrom, který je prokazatelný při EMG vyšetření. Bezprostředně po aplikaci botulotoxinu dojde ke stimulaci pučení terminálních větví axonu (sprouting) a ke tvorbě nových nervosvalových plotének. Obnovení přenosu vzruchu z terminálních větví motorických axonů však není výhradně závislé na sproutingu, ale zčásti se obnoví funkce původních nervosvalových plotének [2].

Po aplikaci botulotoxinu s klinicky přítomnou parézou svalu dochází k **atrofii svalových vláken s výskytem fibrilací** a pozitivních vln s následnou reinervací včetně změn akčních potenciálů motorických jednotek (MUP). Mechanismus vzniku denervačního syndromu při blokadě neuromuskulárního přechodu není jasný; předpokládá se blokáda uvolnění trofických faktorů z presynaptického zakončení (chemodenervace) [3,4].

U **autonomních vláken** dochází také k blokadě uvolnění acetylcholinu – na synapsích muskarinového typu. Zda dochází k obnovení funkce na podkladě kolaterál – sproutingu – není však jasné. Efekt botulotoxinu je však delší než u kosterních svalů (až rok ve srovnání s 12–14 týdny).

Botulotoxin B má větší afinitu k ovlivnění synapsí autonomních vláken.

Botulotoxin (a jeho deriváty) blokují uvolnění i jiných mediátorů a působků v periferním nervovém systému (substance P, vaniloidní receptory). Z toho vyplývá i použití léku v dalších indikacích – bolestivé stavy, autonomní poruchy [5].

Léčebná odpověď

Primární chybění léčebné odpovědi na podání botulotoxinu A se udává v 5–7 %. Sekundární non-responzivita je 5 %, přitom pouze u 2 % je možno prokázat neutralizační protilátky [3,6]. Botulotoxin B má podstatně vyšší imunogenicitu. V multicentrické klinické studii s léčbou cervikální dystonie botulotoxinem B se vytvořily protilátky u 1/3 nemocných, kteří na počátku studie neměli prokázanou přítomnost protilátek [26]. Přítomnost či chybění efektu botulotoxinu je možno testovat klinicky. Po aplikaci 5–7 U onabotulinumtoxinu A do m. frontalis se dá po 2–4 týdnech pozorovat snížená až chybějící odpověď – zvednutí obočí. Podstatně výhodnější je však test m. extensor digitorum brevis. Za 2–4 týdny po aplikaci 10 U onabotulinumtoxinu A do tohoto drobného svalu na dorzu nohy se sníží amplituda motorické odpovědi nejméně o 50 % proti původní hodnotě před aplikací (motorická neurografie).

Průnik tkáněmi

Obsah bílkovin v roztoku i aplikovaný objem má vliv na difuzi toxinu do svalu i okolních tkání. Botox® dodávaný v práškové formě se běžně ředí 2 ml fyziologického roztoku (100 U), Dysport® 2,5 ml (500 U). Čím vyšší je ředění a aplikovaný objem roztoku, tím je možnost průniku toxinu tkáněmi vyšší a možnost působení na okolní svaly či vzdálené svaly silnější. Začínají se dodávat hotové přípravky, bez nutnosti přípravy z práškové formy (Dysport RU® – Ready Use). Botulotoxin B se dodává již ve formě roztoku (NeuroBloc®).

Kontraindikace

Mezi kontraindikace podání botulotoxinu patří těhotenství, laktace, známá alergie na botulotoxin (či protein v daném preparátu), poruchy neuromuskulárního přenosu (myastenie, myastenický syndrom), některé nervosvalové choroby (těžší neuropatie), poruchy hemokoagulace (INR nad 2,8), lokální zá-



Obr. 3a) Osmapadesátiletý muž s cervikální dystonií s výraznou elevací levého ramene a lopatky.

Obr. 3b) Pohled ze strany – rýsuje se levý kývač.

nětlivé změny v místě plánovaného podání botulotoxinu [7].

Nežádoucí vedlejší účinky

Z nežádoucích vedlejších účinků aplikace botulotoxinu je třeba uvést přílišné oslabení svalů, do kterých byl lék aplikován (např. přílišné oslabení šíjových svalů s přepadáním hlavy u cervikální dystonie). Oslabení jiných svalů na podkladě difuze toxinu do okolí bývá problém (dysfagie

při podání botulotoxinu do kývače či skupiny skalenů). Oslabení vzdálených svalů nebo celková slabost a únavnost bývají velmi vzácné [4]. Vyskytují se však bolesti v místě vpichu, krvácení kolem vpichu, někdy otok, anxiózní reakce, bolest hlavy či výjimečně příznaky podobné chřipce.

Možnosti podání botulotoxinu

Botulotoxin se podává intramuskulárně či subkutánně v roztoku. U většiny indi-



Obr. 4a) Pětašedesátiletý muž, sportovec, před 25 lety provedena operace sec. Foerster a Dandy. Pokles ramen, odstávající lopatky.

Obr. 4b) Pohled se strany – atrofie svalů na krku (včetně m. trapezius) s nevelkou kyfózou horního krčního úseku.



Obr. 5. Písařská křeč u 48leté učitelky mateřské školy. Křečovitě (dystonické) sevření tužky se objevuje pouze při psaní, takže je psaní zcela blokováno.



Obr. 6. Hemifaciální spasmus vlevo u 40letého muže, sportovce. Pro noční spazmy se sevřením levé nosní dírky nemůže spát na levém boku.

kací je možná aplikace z ruky do určitého svalu. Doporučuje se aplikovat do ploténkové zóny svalu a u větších anebo delších svalů do více míst. U hlouběji uložených svalů či u dystonických svalů je vhodná aplikace za EMG kontroly signálu. Použije se dutá EMG a botulotoxin se aplikuje do místa svalu s maximální dystonickou aktivitou nebo u spasticity do místa s výraznou aktivitou provokovanou protažením

(či jinou aktivací) svalu. U hlouběji uložených svalů (např. m. flexor pollicis longus či m. flexor digitorum profundus) se využívá stimulace svalu (anebo jeho části) dutou EMG elektrodou a přitom se pozorují záškuby šlachy svalu i motorický efekt svalu – pohyb v segmentu končetiny (např. flexe distálního článku palce u m. flexor pollicis longus). Pro přesné zaměření bříska svalu se při hledání polohy



Obr. 7. Asociovaná reakce – zvyšující se abdukce levé paže při stojí a chůzi u 66letého muže jeden rok po ischemické CMP v řečišti a. cerebri media vpravo se středně výraznou levostrannou hemiparézou.

jehly snižuje intenzita stimulace, a to až pod 5 mA. Tím se lékař přesvědčí o správné pozici jehly uprostřed bříska daného svalu. Poloha jehly se může velmi efektivně a neinvazivně sledovat pomocí ultrazvuku a pro některé svaly se využívá i CT navigace (např. pro m. psoas maior) [8].

Pozitivní a negativní příznaky centrální spastické parézy jsou uvedeny v tab. 1.

Použití botulotoxinu u jednotlivých chorob

A. Skupina dystonických poruch

Dystonie je charakterizována mimovolními, trvalými či epizodickými, v určitém pohybovém vzorci se opakujícími kontrakcemi svalů, které vedou ke kroutivým, flekčním, extenčním nebo někdy až mačkávkým pohybům i k abnormální poloze pohybových segmentů. Dystonie může postihnout kterékoliv skupiny kosterních svalů. Distribuce dystonických svalů může být fokální, multifokální, segmentální či generalizovaná (tab. 2). Mezi charakteristické projevy dystonie patří ko-kontrakce agonistů a antagonistů, mimovolní šíření kontrakce do sousedních svalových skupin anebo do druhostranné končetiny, což se nazývá „zrcadlová dystonie“. Dystonie se často indukuje některými volními pohyby (action-induced). Může se však vyskytovat v klidu, a to zvláště v těžkých případech dystonie či u posttraumatických stavů s indukovanou dystonií.

1. Cervikální dystonie

Cervikální dystonie se vyznačuje trvalými mimovolními kontrakcemi šíjových svalů, což vede k abnormálním pohybům či k abnormální poloze hlavy.

Začátek je obvykle mezi 20. a 50. rokem. I když se široce používá název „spazmodická torticollis“, nejsou kontrakce svalů spastické (spazmodické). Charakteristická je změna polohy hlavy, která nezřídka mívá jiný směr než pouze rotaci. Častá je inklinace hlavy (laterocollis), anteflexe, retroflexe, posun osy hlavy v předozadním směru (sagittal shift) či v do strany (lateral shift). Cervikální dystonie bývá provázena tremorem hlavy, který mívá dystonický charakter. Nejčastěji se manifestuje při pokusu o udržení „původní-správné“ polohy hlavy, kdy volní aktivita musí zadržovat dystonické kontrakce postižených svalů. Asi u 25 % nemocných se vyskytuje tremor horních končetin, který má charakter esenciálního tremoru. Nejméně



Obr. 8. Třiašedesátiletá žena s těžší spastickou levostrannou hemiparézou – flekční spasticita předloktí a prstů.



Obr. 9. Osmapadesátiletá žena šest měsíců po CMP s pravostrannou hemiparézou – spasticita ruky s flexí v zápěstí, extenzí prstů a ulnární dukcí ruky.

2/3 nemocných s cervikální dystonií udávají bolesti v šíji.

Pro **hodnocení závažnosti cervikální dystonie** se používá celá řada klinických škál. TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Scale) hodnotí jak parametry klinického nálezu, tak rovněž průvodní bolesti i problémy při různých aktivitách. Škála TSUI (podle autora této stupnice – Tsui JKC [3]) hodnotí navíc i tremor a dyskinezy. Elektromyografické (i polygrafické) vyšetření se využívá jak k analýze vzorce dystonie s identifikací svalů s největší dystonickou aktivitou, tak zejména k výběru svalů pro aplikaci botulotoxinu a jeho dávky [7–10].

Úkolem **terapie** cervikální dystonie je zabránit abnormálnímu držení hlavy a dystonickým kontrakcím šíjových svalů. Stejně důležitá je redukce průvodní bolesti hlavy a šíjových svalů. Dalším úkolem je předejít následným komplikacím – rozvoji cervikální radikulopatie a myelopatie. V terapii cervikální dystonie se zpočátku užívala anticholinergika (trihexyfenidyl), pak benzodiazepiny (klonazepam) i centrální myorelaxancia (baklofen). Medikamentózní terapie cervikální dystonie však nemá tak výrazný efekt na dystonické kontrakce svalů a kromě toho je doprovázena celou řadou nepříznivých vedlejších účinků. Proto se u nemocných s výraznou cervikální dystonií indikovala operace, která zmírnila, někdy dokonce i odstranila dystonické kontrakce šíjových svalů. Jako průvodní příznak došlo k poruše držení vzpřímeného postavení hlavy, poruše fixace ramen, lopatek, často k určitému

stupni dysfagie i k výraznému algickému vertebrogennímu syndromu při paréze s atrofií šíjových svalů. Nejčastěji se jednalo o operaci dle Foerster a Dandyho s přerušením kořenů C1–C4 bil. a obou

nn. accessorii. V současnosti se u nás tato mutilující operace již nepoužívá. U závažných případů s rezistencí na léčbu botulotoxinem je v současné době indikována hluboká mozková stimulace (DBS).

Tab. 1. Pozitivní a negativní příznaky centrální spastické parézy.

Pozitivní příznaky	Negativní příznaky
fazické a tonické napínací reflexy	oslabení svalů
ko-kontrakce	ztráta obratných pohybů (zejména prstů)
uvolnění flexorových reflexů (FRA)	ztráta selektivní kontroly pohybů končetin
asociované reakce	
spastická dystonie	
zvýšené napětí může vést ke kontrakturám	
spazmy flexorů, spazmy extenzorů	



Obr. 10. Dvašedesátiletá žena rok po ischemické CMP s levostrannou hemiparézou – flekční spasticita ruky s ulnární dukcí, addukcí a flexí palce, flexí prstů.



Obr. 11. Dvaadvacetiletý muž, devět měsíců po krvácení z arteriovenózní malformace s hematodem v pravém frontálním laloku. Spasticita levé ruky s flexí 1.–3. prstu a extenzí 4.–5. prstu, s extenzí v zápěstí.

Zcela nové období v léčbě cervikální dystonie začalo zařazením **botulotoxinu** do léčebného schématu. Botulotoxin je indikován jako lék první volby u cervikální dystonie, která je klinicky závažná – dle TWSTRS dosáhne tíže 10 a více bodů. U cervikální dystonie jsou nejčastěji postiženy mm. splenius capitis, splenius cervicis, levator scapulae, trapezius, scaleni, semispinalis capitis a sternocleidomastoideus. Před aplikací botulotoxinu do dystonických svalů je důležité provést klinický rozbor s určením svalů, do kterých se bude lék aplikovat, v jaké dávce a do kolika bodů v dystonickém svalu. K určení úrovně a distribuce dystonické ak-



Obr. 12. Flekčně-pronační spasticita v lokti, flekční v zápěstí, flekční prstů s addukcí a flexí palce. Osmapadesátiletá žena po ischemické CMP v levé hemisféře.

tivity je velmi přínosný neurofyziologický rozbor na podkladě vyšetření jednotlivých šijových svalů jehlovou EMG elektrodou. Vyšetření jednotlivých dvojic svalů v programu turns/amplitude určí přítomnost dystonické aktivity (T/A nad 100/s), středně výrazný stupeň dystonické aktivity s indikací aplikace botulotoxinu (T/A nad 200/s), určí lokalizaci maxima dystonické aktivity (v průběhu svalu i určitou vrstvu svalu), identifikuje dystonický tremor (pršky potenciálů s určitou frekvencí), kombinaci tremoru s dystonickou kontrakcí i aktivitu svalů při prudkém nárůstu stáčení hlavy s atakovitým výskytem [8].

2. Blefarospasmus

Blefarospasmus se vyznačuje mimovolným zavíráním obou očí při dystonických kontrakcích m. orbicularis oculi se svíráním víček (pretarzální části) i obočí (orbikulární části svalu). Zvýšená frekvence mrkání je spojena s pocitem dráždění či suchosti očí a často tyto pocity předchází pozdější trvalé kontrakci svalu se zavřením očí. Pouze u 20 % nemocných jsou v průběhu let dystonické projevy omezeny na m. orbicularis obou očí. Dystonické kontrakce se šíří na okolní mimické svaly (m. procerus, m. corrugator supercillii), na střední etáž obličeje a někdy se objeví i cervikální či oromandibulární dystonie (syndrom Meigeho). Prevalence blefarospasmu se udává 32 osob na 100 000 obyvatel a ženy jsou postiženy častěji (3 : 1).

Blefarospasmus se provokuje prudkým nebo intenzivním světlem, námahou očí, akcentuje se ve stresové situaci. Tito nemocní pak mají problémy se čtením, psaním, sledováním televize, řízením, často pak nejsou schopni přejít silnici – v této stresové situaci se provokuje trvalá kontrakce orbikulárních svalů. Spazmy se sevřením víček mohou být zmírněny či blokovány mluvením, zíváním, zpíváním anebo jinými „senzorickými triky“. Závažnost blefarospasmu se může hodnotit podle různých škál. Jankovičova škála hodnotí mrkání, třepotání víček a spazmy víček. Přitom vždy vyjadřuje tíži a frekvence jednotlivých příznaků [3]. BSDI (The Blepharospasm Disability Index) posuzuje postižení specifických každodenních aktivit – čtení, sledování televize, nakupování, chůze, denní aktivity a řízení. Každé položení přisuzuje 0–4 body. Nemocní s blefarospasmem mají sníženou kvalitu ži-



Obr. 13. Čtyřiatřicetiletá žena s DMO. Flekční a addukční spasticita stehen, extenzní bérců.

vota s různě výrazným omezením činnosti (čtení, sledování televize, řízení, pobyt na slunci).

Prvé klinické zkušenosti s užitím **botulotoxinu** pro blefarospasmus popsali Fahn et al v roce 1985 [11]. U svých osmi nemocných aplikovali do m. orbicularis oculi na jedné straně 10 U botulotoxinu A a na opačné straně pouze fyziologický roztok. U nemocných s aplikací botulotoxinu došlo ke klinickému zlepšení, kdežto na straně aplikací fyziologického roztoku zůstaly potíže stejné. Svě výsledky podpořili neurofyziologickými nálezy (EMG). O dva roky později potvrdili efekt léčby blefarospasmu pomocí botulotoxinu Jankovic et al [3]. Aplikace 25 IU botulotoxinu A pro jednu stranu vedla ke zlepšení tíže dle Jankovičovy škály u 72 % a subjektivní zlepšení udávalo 61 % nemocných. Efekt léčby začal v průměru po 3,7 dnech od aplikace a trval 12,3 týdnů. Z vedlejších nežádoucích účinků se vyskytla ptóza víčka, lakrimace, ekchymózy, rozmazané vidění i diplopie. Až do současnosti byla provedena celá řada randomizovaných, placebem kontrolovaných studií i studií srovnávajících účinek jednotlivých preparátů (Botox®, Dysport®, Xeomin®, Prosigne®, NeuroBloc®) [1,7,9]. Porovnává se doba nástupu účinku, trvání léčebného efektu, výskyt vedlejších reakcí, místa aplikace a dávky, ředění preparátu. Při použití botulotoxinu B [12] byl docílen dobrý až vynikající klinický efekt, který však trval pouze 7,3 týdnů. Došlo ovšem k výrazným vedlejším nežádoucím

účinkům – bolest v místě vpichu (100 %), ptóza (32,3 %) a suchost úst (17,2 %).

V současné době se doporučuje aplikace do pretarzální porce mediálně i laterálně (nikoliv do preseptální části) m. orbicularis oculi, a to do obou víček. Přitom při podání do horního víčka je nutno aplikovat hodně mediálně, a tím se vyhnout případné difuzi léku do velmi citlivého m. levator palpebrae superioris (s následnou ptózou víčka), a při podání do mediální části dolního víčka zase neaplikovat příliš mediálně pro možnost difuze do m. obliquus bulbi inferior (s následnou diplopií). Aplikace do pretarzální části m. orbicularis oculi by měla u značné části nemocných stačit. Výrazný podíl spazmu pretarzální porce je možno diagnostikovat klinicky – pozorováním, přičemž „kymáčení řas“ je jeho typickým projevem a dobrou pomůckou pro aplikujícího lékaře. Pokud je přítomen spasmus i v orbikulární porci, je indikována infiltrace této části svalu – ve 2–4 bodech. Šíří-li se spasmus i na čelo, pak je možno aplikovat do m. procerus a m. corrugator supercillii (vraštění obočí, vertikální vráska uprostřed čela). Při asymetrickém zvedání obočí je vhodná aplikace do m. frontalis, při krčení nosu do m. compressor nasi a při roztažení chrčpí – m. levator alae nasi. Pokud se spasmus šíří na střední etáž obličeje, je doporučována aplikace do orbikulární porce m. orbicularis oculi, ale nedoporučuje se infiltrace m. zygomatici či m. levator labii superioris. Tyto svaly jsou totiž vůči botulotoxinu velmi citlivé a jejich oslabení vede k poklesu ústního koutku, k asymetrii mimiky a k funkčním potížím – dysartrii, vytékání slin pokleslým koutkem, velmi senzitivně vnímanému nepříznivému estetickému efektu. Postačí jen aplikace do dolní části orbikulární porce a následným oslabením této části svalu i mírnou difuzí botulotoxinu do svalů tváře se vytvoří dostatečný efekt s redukcí spazmů ve střední etáži obličeje.

V léčbě blefarospazmu se doporučuje aplikace Botoxu® pro jednu stranu v dávce 15–30 U (10–46), Dysportu® 45–80 U (40–160) a NeuroBlocu® 1 000–2 000 U (1 000–9 000).

3. Oromandibulární dystonie

Oromandibulární dystonie se projevuje mimovolními dystonickými spazmy čelisti, úst a jazyka, při kterých se objevuje bruxismus (skřípání zuby), mimovolní pohyby jazyka, otevírání a zavírání úst, po-

Tab. 2. Spasticita horní končetiny (HK).

Rozložení spasticity HK	Poznámka k terapii botulotoxinem
addukční spasticita paže	m. subscapularis – důležitý pro vnitřní rotaci m. latissimus dorsi – někdy velmi aktivní
flekční spasticita v lokti	m. biceps – dvě horizontální řady plotének m. brachialis – neovlivňuje pohyby v rameni
pronační spasticita v lokti	m. pronator quadratus – aplikace z dorzální strany na pronaci se zúčastňuje i FCR a PL
flekční spasticita ruky	FCR, FCU, PL; nutno vždy hodnotit i ulnární či radiální deviaci ruky; více patrná při stisku
extenční spasticita ruky	FDC, FCU – méně častá
flekční hypertonie prstů	FDS – střední článek, FDP – distální článek
flekční spasticita palce	FPL – vhodná stimulace dutou EMG jehlou FPB a Adduktor pollicis

hyby dolní čelisti do stran i v sagitální rovině (včetně předsunutí mandibuly). Tyto dystonické projevy vadí při žvýkání, artikulaci i polykání. Druhotně dochází k obrušování zubů i k přetížení a strukturálním změnám temporomandibulárního kloubu. U těžších forem se oromandibulární dystonie projevuje až těžkou dysartrií, dysfagií, bolestmi dystonických svalů i temporomandibulárního kloubu a sociálními problémy způsobenými viditelnou výraznou dystonií žvýkacích svalů. U části nemocných dochází k rozšíření dystonie na faryngeální a laryngeální svaly s následnou dysfagií, dysfonií, poruchami ventilace i mimovolní vokalizací. Také u oromandibulární dystonie jsou ulevující manévry – „senzorické triky“. Používá se dotek prstu, rtů či brady, žvýkání žvýkačky, aktivní řeč nebo zatlačení na submentální krajinu.

V rámci **dysfunkce temporomandibulárního kloubu** spojené s dystonií svalů této krajiny (zejména žvýkacích, ale také šijových) je možno rozlišit několik klinických syndromů – bruxismus, oromandibulární dystonie, myofasciální bolest (v oblast TM kloubu), hypertrofie m. masseter či m. temporalis superficialis (často jednostranná), trismus, tenzní bolesti hlavy [3].

Léčba oromandibulární dystonie obvykle začíná fyzikální terapií, stomatologickým přístupem s korekcí okluze a s průvodnou analgetickou medikací (nesteroidní antirevmatika, běžná analgetika). Pokud se zjistí porucha TM kloubu, zvažuje se stomatologický zákrok. Při dystonii však žádná z uvedených metod nevede k trvalejšímu zlepšení potíží.

U těchto nemocných je indikováno EMG vyšetření žvýkacích svalů s určením typu kontrakce (dystonie), tíže dystonie i rozsahu postižení. Na zavření úst se účastní mm. masseter, temporalis superficialis, pterygoideus internus. Otevírání úst je funkcí m. pterygoideus externus, m. digastricus (přední břicho) i m. platysma. Laterolaterální pohyby dolní čelisti (m. pterygoideus internus) i předsunutí brady (m. pterygoideus externus a m. platysma) mají složitější mechanismus a svaly účastnící se těchto pohybů je nutno identifikovat při EMG vyšetření.

Aplikace botulotoxinu do dystonických svalů u oromandibulární dystonie je účelné provést s pomocí duté EMG elektrody a s monitorováním dystonické aktivity jednotlivých žvýkačů. Používá se aplikace botulotoxinu do 4–5 bodů m. temporalis, 3–5 bodů m. masseter. M. pterygoideus medialis je možno aplikovat z intraorálního přístupu, avšak dotek sliznice v oblasti mediální plochy úhlu mandibuly je nepříjemný, bolestivý a může vyvolat zvrací reflex či nauzeu. Při výskytu těchto potíží je vhodné využít submandibulární přístup. Kromě intraorálního přístupu je možno m. pterygoideus lateralis dosáhnout také extraorálně – vpichem duté EMG před processus coronoides. Sval se aktivuje latero-laterálními pohyby dolní čelisti.

V léčbě oromandibulární dystonie se botulotoxin užívá od konce 80. let minulého století. Používá se aplikace dutou EMG jehlou za monitorování dystonické aktivity svalů, a to zejména pro oba mm. pterygoidei. Infiltrují se svaly na obou stranách. Počáteční dávka Botoxu® pro m. mas-

seter je 25 U (průměrná 15–75), pro m. temporalis 12,5–25 U (12,5–50), pro m. pterygoideus externus 7,5 U (7,5–15) a m. pterygoideus internus 7,5 U (7,5–25). V celé řadě klinických studií se hodnotilo klinické zlepšení oromandibulární dystonie (průměrně v 70 %) za podmínek definice terapeutické odpovědi – 50% redukce bolesti a frekvence bolestivých spazmů [13]. Asi u 10 % se vyskytly nežádoucí vedlejší účinky, a to zejména slabost žvýkačů, mírná změna mimiky (zvláště při smíchu), lokální krvácení a nevelké bolesti v místě vpichu.

4. Meigeho syndrom

Meigeho syndrom je segmentová dystonie, jejíž součástí je oromandibulární dystonie, a to v kombinaci s blefarospazmem či s cervikální dystonií.

Klinická i neurofyziologická diagnostika, aplikace botulotoxinu včetně použití duté EMG jehly je současný postup v terapii [3,7].

5. Fokální dystonie ruky

Fokální dystonie ruky je nejčastější dystonií postihující končetiny. Zpočátku se projevuje pocitem napětí a neklidu ruky, postupně se objevuje neobratnost ruky a tuhost svalů, v rozvinutých případech pak rozvoj abnormální postury ruky. Porucha funkce vede k obtížím až nemožnosti psaní, drobných obratných a zejména rychlých pohybů ruky i prstů. Často se vyskytne i pobolívání ruky, předloktí se šířením k rameni. Dystonie obvykle vymizí, když postižená osoba přestane vykonávat ty úkony, které potíže provokovaly. Objeví se však znovu i po delším časovém intervalu při provokující zátěži. U některých osob dochází k progresi příznaků – zpočátku se objevují při provokující zátěži jednoduché křeče, postupně se ztrácí specifita provokovaných křečí, až se objevují „dystonické křeče“, a to při jakémkoliv zátěži ruky. Typické dystonické křeče (někdy pouze dystonický tremor) se objevují při psaní, dále u hudebníků (klavíristé – zejména dystonická flexe 4. a 5. prstu, kytaristé – 3. prst, klarinetisté – extenční dystonie 3. prstu atd.), některých povolání (švadleny, dlaždiči atd.) a určitých sportovců (golfisté). Dystonie ruky se vyskytuje také u nemocných s pokročilou Parkinsonovou chorobou. Tehdy bývá dystonie velmi tuhá, fixní („dystonic clenched fist“).

Prevalence fokální dystonie ruky se udává ve velkém rozmezí – 7 až 69 případů na milión obyvatel. Dystonie hudebníků se podle odhadů vyskytuje u 0,2–0,5 % populace, typicky ve středním věku. Písařská křeč i křeč muzikantů jsou častější u mužů. Asi u 5–20 % nemocných s písařskou či muzikantskou křečí se zjistí v rodině další osoby s projevy dystonie.

Terapeutický postup se obvykle začíná změnou zátěže ruky s úplným ukončením provokující činnosti (psaní, hry na hudební nástroj, speciální pracovní činnosti). U písařské křeče se zkoušejí jiné tvary psacích pomůcek, držadel, dále psaní opačnou rukou. Avšak asi u 25 % se vyskytne dystonie také na druhé ruce. Zkouší se různé fyzikální metody, chirurgické – lezionální – metody (thalamotomie, paliidotomie) a hluboká mozková stimulace. Medikamentózní léčba (anticholinergika, benzodiazepiny, baklofen) nemá podstatnější léčebný efekt.

V posledních 25 letech je terapie lokální aplikací **botulotoxinu** do dystonických svalů standardní postup. I když má botulotoxin výrazný efekt na fokální dystonii ruky, nedosáhne se však nikdy normální funkce ruky, přestože se funkční zapojení ruky v jednotlivých úkonech zlepší. Podstatněji se ovlivní tuhost ruky i její abnormní postavení než jemná motorika ruky. U velmi tuhé dystonie ruky parkinsoniků vede terapie botulotoxinem k ústupu bolesti a umožní provádět dostatečnou hygienu ruky.

Výběr svalů pro léčbu botulotoxinem se stanoví jednak klinickým pozorováním, rozpoznáním dystonických modifikací jednotlivých pohybových vzorců i na podkladě EMG průkazu excesivní aktivace svalů. Vzhledem k velké variabilitě dystonie ruky je selekce svalů vždy pro jedince specifická. Při výběru svalů vhodných k aplikaci botulotoxinu je nutno diferencovat mezi svaly s dystonií a svaly s kompenzační hyperaktivitou. Pro identifikaci dystonických svalů je vhodné snímat EMG aktivitu v průběhu vyvolávající činnosti – psaní tužkou, na klávesnici, při hře na hudební nástroj. EMG u fokální dystonie prokazuje příliš intenzivní kontrakce agonistů i „přelévání“ této aktivity do svalů, které se normálně na tomto pohybu nepodílejí. Používá se ředění s nižší koncentrací botulotoxinu, a to zvláště pro drobné svaly ruky. Dávky botulotoxinu se pohybují do 120 U Botoxu® a 400 U Dysportu®.

Velmi častou nežádoucí vedlejší reakcí je přílišné oslabení svalů, do kterých se botulotoxin aplikoval, a difuze léku do okolních svalů. V rámci klinických studií se přílišné oslabení svalů vyskytovalo v 53–100 % a trvalo v průměru 1–2 měsíce. Z dalších nežádoucích účinků se vyskytují bolesti v místě vpichu, infekce, hematomy, mírné chřipkovité příznaky [7,9].

6. Fokální dystonie nohy

Fokální dystonie nohy se vyskytuje v rámci primární generalizované dystonie u dětí a v dospělosti u parkinsoniků. Izolovaná fokální dystonie nohy je však vzácná a vede k poruše stoje a chůze s výskytem bolesti až u 50 % nemocných. Nejčastější dystonický vzorec nohy je kombinace inverze nohy a flexe prstů. Může se však vyskytovat plantární i dorzální flexe nohy a u některých nemocných bývá spíše extenze než plantární flexe prstů.

V **terapii dystonie nohy** se zkouší medikamentózní ovlivnění s malou úspěšností, fyzikální léčba, chirurgické zákroky (včetně prodloužení šlach). U některých pacientů má efekt léčba L-dopou. **Botulotoxin** velmi příznivě ovlivní postavení nohy i prstů. Pro relativně velké svaly (mm. gastrocnemii, soleus, tibialis posterior, flexory či extensory prstů a palce) je však třeba poměrně velké dávky léku. Z vedlejších účinků pak není popisována podstatnější slabost svalů po aplikaci, ale pouze jejich místní bolestivost a lokální krvácení [3].

7. Hemifaciální spasmus

Hemifaciální spasmus se projevuje jednostrannými, mimovolními a nepravidelnými klonickými i tonickými kontrakcemi svalů v inervační oblasti n. facialis. Vyskytuje se většinou sporadicky, i když byl popsán i rodinný výskyt. Kontrakce začínají v oblasti m. orbicularis oculi, často na dolním víčku, pak se postupně šíří na mimické svalstvo. Kontrakce m. frontalis s elevací obočí představuje „Babinského příznak“ – typicky se vyskytující a v diferenciálnědiagnostickém procesu svou přítomností potvrzující přítomnost hemifaciálního spazmu. Nejčastějším patogenetickým mechanismem je komprese kořene n. facialis v blízkosti kmene, a to jinou anatomickou strukturou (nejčastěji abnormálně probíhající cévou). V přechodné výstupové zóně kořene dochází axono-axonálnímu kontaktu s následnou tvorbou efap-

tických převodů vzruchů mezi axony i ke zvýšené excitabilitě jádra n. facialis. Existují i oboustranné formy hemifaciálního spazmu, které však na rozdíl od blefaro-spazmu mají asynchronní kontrakce mimických svalů na obou stranách. Hemifaciální spasmus se projevuje jak poruchou funkce (sevření oční štěrbin, kdy pacient na jedno oko nevidí), tak je i rušivý ve společenském styku. A protože přetrvává i v noci, ruší spánek a vede k insomnii.

V **léčbě** je perorální medikace málo účinná (karbamazepin, klonazepam, baklofen). Operační řešení – mikrovaskulární dekomprese kořene n. facialis, který je v kontaktu s cévou – mává sice vysokou efektivitu (88–97 %), ale recidivy bývají až 25 % v průběhu dvou let. Vlastní operace je zatížena značným výskytem nežádoucích účinků (porucha sluchu, závratě, kmenové syndromy).

V posledních 20 letech je aplikace botulotoxinu do mimických svalů léčbou první volby. Doporučuje se infiltrovat pre-tarzální porci obou víček vždy dvěma vpichy. Při šíření spazmu pak také orbikulární porci, mm. procerus, corrugator supercilli, frontalis, levator alae nasi. Nedoporučuje se infiltrace m. orbicularis oris, mm. zygomatici. Pokud jsou kontrakce m. platysma výrazné, pak je infiltrace jednotlivých pruhů platysmatu velmi efektivní. Botox® se používá v dávce 15–50 U, Dysport® 40–130 U, NeuroBloc® 1 000–1 500 U. Účinnost léčby dosahuje 75–100 %. Z nežádoucích vedlejších účinků se vyskytuje ptóza víčka, diplopie, chemóza spojivky, drobná krvácení po vpichu [7,9].

8. Spazmodická dysfonie

Spazmodická dysfonie je fokální laryngeální dystonie a projevuje se spazmy hlasových vazů, které jsou provokovány fonací. Dysfonie se typicky manifestuje při řeči. Klinicky lze snadno rozeznat addukční formu s příškrčeným (strangulovaným) hlasem a abdukční formu s hlasem „plným vzduchu“ (breathy hypophonic voice). Zatímco adduktorický typ spazmodické dysfonie je způsoben dystonickou kontrakcí adduktorů hlasových vazů (zejména mm. thyroarytenoideus a cricothyroideus), abduktorický typ je projevem dystonie abduktorů hlasivek (zvláště m. cricoarytenoideus posterior). Podstatně častější (asi 80%) adduktorický typ má také hrubý, mnohdy až roztržený hlas s častými zárazy fonace, které

jsou způsobeny přílišnou addukcí hlasových vazů, někdy přecházející až do kratičkových úseků fonace – „staccato-like voice“. Méně častý abduktorický typ mává spazmy m. cricoarytenoideus posterior s „dyšným“, namáhavým a hypofonickým hlasem s náhlým ukončením fonace či přechodem do šepotu. Smíšený typ (adduktorický-abduktorický) se projevuje směsicí jak „dyšných přerušovaných úseků“, tak i zhrubělých a utážených zvuků.

Klinické vyšetření obvykle určí typ dysfonie a případného podílu kompenzačních mechanismů. Pro přesnější zhodnocení a kvantifikaci se využívají škály. The Unified Spasmodic Dysphonia Rating Scale je standardizovaná a validizovaná škála, která hodnotí kvalitu hlasu při čtení, konverzaci, hlasových a řečových úkolech. Global Rating Scale hodnotí jednotlivé kvality hlasu a vyjadřuje je v procentech normy. Laryngoskopie (fibroskop) a stroboskopie poskytují informace o pohybu hlasivek v průběhu fonace. Pomocí laryngeálního EMG lze určit svaly zapojené v produkci tremoru, hyperaktivitu svalů i oblasti maximální dystonie [14].

V **terapii** se využívá foniatrických metod, včetně behaviorálního přístupu, psychoterapie. Jen v nevelkého počtu nemocných je úspěšná medikamentózní terapie (klonazepam, lorazepam, baklofen, gabapentin, primidon). U rezistentních případů se využívá chirurgických metod (neurotomie – n. recurrens, n. laryngealis superior), zákroky na svalech (m. thyroarytenoideus) i fixace hlasivek.

Prvou aplikaci **botulotoxinu** pro adduktorický typ spazmodické dysfonie provedl v r. 1984 Blitzer. Tentýž autor o čtyři roky později aplikoval botulotoxin do m. cricoarytenoideus posterior pro abduktorický typ. V současné době je botulotoxin v léčbě všech typů spazmodické dysfonie na mnoha pracovištích primární terapií a existují soubory s více 1 000 nemocnými. Botulotoxin je možno aplikovat jednostranně (což mává dostačující klinický efekt) i oboustranně, a to nejlépe při laryngálním EMG pomocí duté jehly se sledováním úrovně dystonické aktivity. Další možností je aplikace do m. cricoarytenoideus anterior při nepřímé laryngoskopii – přes sliznici. Možná je i infiltrace svalů ze zevního přístupu (přes kůži) a bez sledování EMG signálu. Při zahájení terapie se začíná nízkými dávkami (Botox® 1–2 U či Dysport® 3–5 U do jed-

noho svalu). Při opakovaných aplikacích lze zvýšit dávku na sval až na 5–10 U či 15–20 U Dysportu®. Z nežádoucích účinků lze uvést pocit mírného nedostatku dechu (až ve 35 %) a pocit dušení (až u 15 %). Při oboustranné aplikaci jsou nežádoucí vedlejší účinky častější – mírná dysfagie, aspirace, pocit dušnosti. Po podání botulotoxinu nemocní kladně hodnotí podstatný ústup potíží.

9. Další poruchy

V oblasti laryngu a mluvidel jsou ještě tři poruchy, u kterých je terapie botulotoxinem účinná.

Spazmodická laryngeální dystonie je addukční dystonie hlasivek s dušností a nápadným dystonickým stridorem, který je nejčastější přítomen v inspiriu. Vyskytuje se u neurodegenerativních chorob (např. u multisystémové atrofie). Botulotoxin se aplikuje do thyroarytenoideálního svalu oboustranně (např. Botox® v dávce do 4 U pro každou stranu).

Koktání je mimovolní, slyšitelné či tiché opakování prvků řeči (slabik, zvuků) a slov. V patofyziologii koktání je důležitý výskyt spasmů adduktorů v oblasti laryngu, což zablokuje proud vzduchu (glottal block). Po jednostranné infiltraci m. thyroarytenoideus botulotoxin zablokuje spazmy laryngu. Tím se uvolní cesta k další logopedické péči.

Tremor hlasu se vyskytuje poměrně často. Je různého typu – parkinsonský (frekvence 4–6 Hz), esenciální, provází spazmodickou dysfonii. Tremor může být ohraničen pouze na hlasivky, ale může být současně spojen se synchronními kontrakcemi svalů jazyka, rtů, laryngu i bránice. Zčásti je možno **tremor hlasu** ovlivnit medikamentózní léčbou (např. u parkinsoniků či esenciálního tremoru) a u části nemocných je jednostranná infiltrace m. thyroarytenoideus a případně i cricothyroideus botuloxinem logickým postupem s dobrým efektem [3,9].

11. Tiky

Tiky jsou náhlé, nepravidelně se opakující, ale stereotypní pohyby nebo zvuky rušící normální aktivitu [10]. Prvé použití botulotoxinu pro tiky bylo u nemocného s Tourettovým syndromem a dystonickými tiky postihujícími oční víčka a šíjové svaly. Efekt léčby trval několik týdnů. Postupně byl botulotoxin použit v léčbě tiků postihujících šíjové svaly, paraspri-

nální svaly v hrudní úrovni ramene, různé etáže mimického svalstva, skalp, předloktí, nohu, m. rectus abdominis. Nástup účinku byl v průměru po 3,8 dnech a léčebný efekt trval 14,4 týdnů. Botulotoxin je indikován i pro hlasové tiky, kdy výrazně zlepšuje kvalitu života těchto nemocných se sociálním hendikepem. Scott et al v r. 1996 publikovali skupinu s vokálními tiky, kterým aplikovali po 2,5 U Botoxu® do m. thyreoarytenoideus. U 93 % došlo ke zlepšení, u 50 % z nich tiky zcela vymizely. Nástup účinku nastal za 5,8 dne a trval 102 dny. Jediným významnějším nežádoucím vedlejším efektem terapie byla lehká hypofonie (až u 80 %) [3,15].

B. Použití botulotoxinu u centrální spastické parézy – spasticity

Syndrom centrálního motoneuronu sestává z příznaků pozitivních i negativních (tab. 1). Spasticita vzniká při poruše pyramidové dráhy a současně i dráhy parapyramidové, která začíná v suplementární motorické korové oblasti. Dochází k dysbalanci řízení motoriky na úrovni míšního segmentu s hyperfunkcí gama-kličky, která je jedním ze základních principů vzniku spastické hypertonie. U léze centrálního motoneuronu se nachází kombinace jak snížené aktivity volných pohybů, tak zvýšené aktivity mimovolní hybnosti (negativní a pozitivní příznaky) [1,16–18].

Spasticita je definována jako zvýšení tonických napínavých reflexů, které je závislé na rychlosti protažení svalů a vzniká poruchou zpracování aferencí na úrovni míšního segmentu. Z důležitých patofyziologických mechanismů je nutno zdůraznit zvýšenou aktivitu alfa motoneuronů, a to na podkladě změněné aference, pohyby jsou však usnadněny pouze v jednom směru (unidirekcionální facilitace), je změněna reciproční inhibice, ko-kontrakce, fenomén pérového odporu, fenomén sklápovacího nože a další příznaky. Při klinickém a patofyziologickém rozboru spasticity je nezbytné vzít v úvahu nejen spastickou „na protažení závislou“ hypertonií svalu, ale také asociované reakce, flexorové a extenzorové reflexy a spazmy, spastickou ko-kontrakci, spastickou dystonii, změny svalové tkáně i šlach (kontrakturní a další), kožní změny, změny kloubů a kostí indukované spastickou, druhotné poruchy osobnosti nemocného a další fakta [19–21].

Z funkčního hlediska je možno diferencovat spasticitu generalizovanou, fokální a multifokální. **Fokální spasticita** se vyznačuje výraznou svalovou hypertonií (a dalšími průvodními projevy – omezením rozsahu pohybů, tvorbou kontraktur, ko-kontrakcí atd.) v segmentu jednoho či dvou sousedních kloubů. Je častěji lokalizována na končetinách. Má dobrou terapeutickou odpověď na botulotoxin [22].

Generalizovaná spasticita je vyznačena jak na končetinách, tak na svalstvu trupu, šíje, v oblasti svalů inervovaných hlavovými nervy. Mívá více difuzních reakcí, spasmů (flekčních i extenčních), viscerálních projevů (např. spastický močový měchýř), tendenci ke vzniku dekubitů a má horší odpověď na terapii botulotoxinem.

Multifokální spasticita je zvýrazněna v oblasti několika kloubů, které však spolu nesousedí.

Z topografického hlediska je možno spasticitu dělit na spasticitu vznikající při hemisferální lézi (kortikální, subkortikální, capsula interna a hlubokých strukturách), kmenové či při lézi spinální. Přitom spasticita cerebrální mívá výraznější projevy fokální, více posturálních vzorců. Spinální spasticita je difuznější, často provázena spazmy, mívá více bolestivých projevů a hůře reaguje na botulotoxin. Podstatně lepší bývá odpověď na celkově podaná myorelaxancia (baklofen, intratékální podání baklofenu pumpou, benzodiazepiny, tizanidin, kanabinoidy).

Spasticita je velmi častý příznak. U cévních mozkových příhod se vyskytuje ve 21–38 %, u recidiv CMP až ve 45 %. U roztroušené sklerózy až v 85 %, přitom se jedná o spasticitu cerebrální, kmenovou a nejčastěji o spinální s rozvojem od extenční až po flekční spasticitu s kontrakturami (po přerušení míšních drah – obou retikulospinálních i vestibulospinálních). U stavů po traumatické spinální lézi bývá spasticita v 65–74 %. Vysoký je výskyt spasticity rovněž po traumatických poraněních mozku, u nádorů (míšních i mozkových), zánětlivých chorob (myelitidy, encefalitidy), degenerativních onemocnění (např. ALS či primární laterální skleróza) [17].

V **terapii spasticity** je vždy základem rehabilitace, a to včetně strečinku, dlahování, ortéz, dále cíleného nácviku zá-

kladných úkonů (stoje, chůze, úchopové funkce ruky). Nedílnou součástí je i ergoterapie. U generalizované spasticity je účelné začít celkovým podáním myorelaxancií (baklofen, benzodiazepiny, tizanidin, dantrolen). Pokud efekt těchto klasických myorelaxancií nebude dostatečný, je možno zkusit i nověji zavedené léky, které kromě myorelaxačního efektu mají i další účinky (kanabinoidy, neuronin, karbamazepin). **Z medikamentózní léčby je u fokální spasticity primární terapie botulotoxinem.** Podání botulotoxinu do spastických svalů (po příslušném klinickém a neurofyziologickém rozboru) má mnoha studii prokázaný efekt jak na spasticitu, tak na zlepšení funkce (ruky, nohy), jakož i na zlepšení kvality života. Nemocní s fokální spasticitou – zejména nemocní po CMP – nemají být primárně léčeni myorelaxační léčbou. Centrální myorelaxancia nemají výrazný efekt na fokální spasticitu a kromě toho vykazují výrazné vedlejší účinky – sedaci, poruchu paměti, únavnost, zhoršenou spolupráci.

Při **hodnocení terapeutického efektu** daného léku u spasticity je nutno rozlišit, zda se jedná o spasticitu bez dalšího vývoje (stavy po traumatu míchy, mozku, stabilizovaná spasticita po CMP), či zda se jedná o nestabilní či progredující spasticitu (roztroušená skleróza) anebo o spasticitu u rozvíjejícího se nervového systému a rostoucího dítěte (DMO) [23,24].

Při cílení terapie je vhodné rozdělit efekt na ovlivnění aktivní funkce svalů. Jedná se především o uvolnění pohybu v daném směru, zvýšení síly svalu, koordinaci aktivity svalů a zapojení do pohybových řetězců. Nedílnou součástí terapie spasticity je ovlivnění bolestivých spasmů, bolesti při pohybu, zábrana vzniku kontraktur a usnadnění každodenních aktivit (hygienických úkonů, oblékání) [16,18,25,26].

V rámci komplexní péče o nemocného se spasticitou i pro požadavek **adekvátního hodnocení stavu nemocného** se používají různé škály. Základními parametry spasticity je svalový tonus, rozsah pohybu v kloubech (ROM, Range Of Motion) a postavení v kloubech (postura). Pro hodnocení spasticity svalu, který je definován jako odpor pasivně protaženého svalu, se používají škály – Ashworthova (AS) a Modifiko-

vaná Ashworthova (MAS). Pro hodnocení disability FIM (Functional Independence Measure) a index Barthelové, pro celkovou disabilitu (ADL index, Fugl-Mayerova škála), pro posouzení obratnosti končetiny (Frenchay test, ARAT – Action Research Arm Test, 9HPT – Nine Hole Peg Test) a pro parametry hodnotící celkovou hybnost škály hodnocení motoriky (Rivermead scale) [17,18,27,28].

Správný výběr škál se zřetelem na hodnocené parametry je nezbytný pro tvorbu klinických studií. V mnoha klinických studiích byl prokázán výrazný efekt botulotoxinu na snížení svalového tonu – dle AS či MAS, avšak nebyl prokázán statisticky významný efekt na postiženou funkci [29,30]. Přitom botulotoxin zcela evidentně snižuje svalový tonus, a to tím více, čím vyšší je stimulace alfa-motoneuronů (overstimulation, zvýšená aktivita gama-kličky). Efekt na zlepšení funkční schopnosti spastické končetiny po aplikaci botulotoxinu lze prokázat použitím funkčního testu, který vskutku testuje léčený segment končetiny. Nejčastěji používané škály (AS, MAS) testují pouze svalový tonus, a to pouze při pasivním protažení svalu. Netestují vlastní funkci svalu a již vůbec se nezabývají zapojením svalu do pohybového schématu, stereotypu. Podstatně významnější je však klinický (a případně i neurofyziologický) rozbor spasticity končetiny (segmentu) a aplikace botulotoxinu na podkladě předem stanoveného reálného cíle této léčby (goal attainment), individuální pro tuto jednotlivou aplikaci [31,32].

Typické situace a problémy při terapii spasticity na HK a DK jsou shrnuty v tab. 2 a 3.

C. Další indikace podání botulotoxinu v neurologii

1. Bolesti hlavy

Na podkladě celé řady klinických studií chronické denní bolesti hlavy (CDH, Chronic Daily Headache) a tenzní bolesti hlavy (TTH, Tension Type Headache) mají velmi dobrou terapeutickou odezvu při léčbě botulotoxinem. Indikace k podání botulotoxinu je u nemocných se špatným efektem dostupné základní terapie těchto typů bolesti hlavy. Bolesti musí být intenzivní, musí být vyzkoušeny dostupné medikace včetně úpravy životosprávy a záchvaty cefaley mají být více než v polovině dnů v měsíci. Snížení frekvence a inten-

Tab. 3. Spasticita dolní končetiny. Nejedná se o uznanou indikaci aplikace botulotoxinu u dospělých.

Rozložení spasticity DK	Poznámky k terapii botulotoxinem
flekční spasticita v kyčli	m. iliopsoas – možnost navigace CT či USG
extenční spasticita v kyčli	výhodná pro stoj a chůzi
addukční spasticita v kyčli	spazmy, často bolestivé, větší množství BTX
extenční spasticita v koleně	výhodná pro stoj i chůzi
flekční spasticita v koleně	nevýhodná; m. semitendinosus, semimembranosus a biceps femoris
flekční a addukční spasticita nohy	infiltrace mm. tibialis posterior, flexor digitorum longus, triceps surae. Neaplikovat do m. tibialis anterior
extenční spasticita palce	EHL
klonus nohy	vadí při postavení na chodidlo. M. triceps surae

zity bolestí hlavy (chronická migréna či chronická denní bolest hlavy) bylo pozorováno u nemocných s cervikální dystonií, kteří současně trpěli bolestmi hlavy (což je poměrně velmi častá kombinace). Tento nálezný byl pak podnětem pro celou řadu různých koncipovaných klinických studií.

Recentní studie PREEMPT (dvojitě slepá, s fází kontrolovanou placebem a otevřenou fází, celkem 56 týdnů, 1 384 nemocných) testovala efekt Botoxu® (155–195 U) na celou řadu klinických parametrů u chronické migrény. Ta je definována jako bolest hlavy po více než 15 dnů v měsíci, po více než tři měsíce, přitom nejméně v osmi dnech splňuje kritéria migrény (bez aury). Aplikace Botoxu® vedla k nejméně 50% redukci počtu dnů v měsíci s bolestmi hlavy, snížení intenzity bolestí i snížení počtu hodin s bolestmi hlavy. Efekt terapie byl v 56 týdnech studie u 70 % účastníků a byl výrazně statisticky významný ve dvojitě slepé fázi proti skupině s placebem [33].

Mechanismus účinku botulotoxinu na bolest hlavy nespočívá pouze v blokádě uvolnění acetylcholinu z presynaptických zakončení motorických vláken a sympatiku, ale rovněž v blokádě uvolnění dalších mediátorů (glutamátu, substance P, CGRP – Calcium Gene- Related Peptide) z nocicepčních zakončení. Inhibice uvolnění těchto transmitterů vede k redukci neurogenních zánětlivých změn, snížení periferní senzitivace a k omezení bolestivých signálů do CNS s následným snížením centrální senzitivace u migrény a dalších bolestivých stavů.

Pro léčbu bolestí hlavy botulotoxinem je důležitý i **charakter bolesti**. Velmi dobře reagují nemocní s bolestí

vnímanou jako komprese, stažení, drčení zvnějšku (imploding headache). U ní se předpokládá rovněž spoluúčast extrakraniálních cév na jejím vzniku. Naopak u bolesti hlavy jdoucích zevnitř (exploding headache, „tlak zevnitř hlavy, mozku“) s výrazným či výhradním podílem cév dura mater, není efekt botulotoxinu tak výrazný [5,34].

Botulotoxin se aplikuje podle určitých zásad a podle převažujících literárních údajů buď do podkoží [3], či do svalů [34]. Podle jednoduchého protokolu s fixními body aplikace se aplikuje toxin do mm. procerus, frontalis, temporalis (4–5 bodů) a svalů CC přechodu a šíje. Další možností je aktivní vyhledávání bodů aplikace – tam, kde nemocný pociťuje bolest při palpaci či vyšetřující zjistí pohmatem zvýšený odpor. Třetí možností je kombinovaný přístup. Dávky Botoxu® se velmi liší (30–200 U). Většina autorů používá dávky kolem 100 U, a to ve 3měsíčních intervalech, podle mohutnosti účinku, jeho trvání a tolerance.

Z **nežádoucích vedlejších účinků** se objevují bolesti a drobné krvácení v místě aplikace, slabost mimických svalů (zejména asymetrie obočí), ptóza víček, výjimečně i slabost šjiových svalů.

Léčba chronických bolestí hlavy pomocí botulotoxinu je velmi perspektivní. Byla prokázána účinnost této léčby. Profylaktická medikamentózní léčba chronických bolestí hlavy bývá často neúčinná a nemocní konzumují mnohdy nekontrolovatelné množství různých léků (analgetik, sedativ, antidepresiv) s výraznými nežádoucími vedlejšími účinky.

2. Myofasciální bolestivý syndrom

Myofasciální bolestivý syndrom (MPS – Myofascial Pain Syndrome) se vyznačuje myofasciálními spouštěcími body ve svalu (trigger points), které jsou tuhé na pohmat, a při jejich palpaci se provokuje místní i přenesená bolest (vyzařující do různé vzdálenosti). Kromě těchto napjatých, tuhých a bolestivých pruhů ve sva-lech jsou přítomny také autonomní příznaky (cirkulační, lokální hyperhidróza, piloerekce) i anxieta a deprese. I když se na vzniku MPS podílejí behaviorální a psychologické faktory, je nezbytná také určitá (vrozená) dispozice i přetížení svalů, ať již akutní či chronické, opakující se zátěží. MPS může mít formu generalizovanou i regionální. Typické bolestivé body bývají v oblasti ramen, lopatek, hrudníku, hýždí. V literatuře se zdůrazňuje syndrom m. piriformis. Botulotoxin redukuje zvýšené napětí svalu, uvolní tah na úponová místa, sníží bolestivou per-cepce (blokuje uvolnění substance P, glutamátu, CGRP) a ovlivní i některé au-tonomní projevy. V léčbě syndromu m. piriformis se užívají dávky kolem 100 U Botoxu® s aplikací do svalu (pod ultrasonografickou kontrolou či s pomocí fluoroskopie) [3,35].

Botulotoxin v léčbě MPS je zatím ve sta-diu klinického zkoušení.

3. Bolestivé syndromy pohybového systému

Bolestivé syndromy pohybového systému mohou být ovlivněny botulotoxinem v několika úrovních. Bolestivé spazmy jsou redukovány mechanismem blo-kády neuromuskulárního přenosu, a to se zřetelem na zvýšenou aktivitu těchto svalů. Další možností je blokáda uvol-nění neuromediátorů (glutamát, sub-stance P, CGRP) s následným snížením vstupu bolestivých signálů na úrovni míš-ního segmentu se snížením periferní a ve svém důsledku posléze i centrální senzi-tizace. Avšak jasný mechanismus půso-bení botulotoxinu na muskuloskeletální bolest není dosud rozřešen. Byla prove-dena řada klinických studií na ovlivnění **bolestí v zádech**, vertebrogenní algický **syndrom krčního úseku** (včetně stavu po whiplash injury), ovlivnění bolesti i rozvoje **skoliózy**.

K této kategorii je možno přiřadit i ne-mocné s **plantární fasciitidou**. Botuloto-xin se aplikoval subfasciálně do bolestivé

oblasti ventrálně od paty (tuber calcanei), a to v dávce 200 U Botoxu®. Došlo k vý-raznému efektu s trváním redukce algie po 14 týdňů.

Botulotoxin se zkoušel také u řady ji-ných stavů se svalovou hypertonií (**Par-kinsonova nemoc – fokální motorické příznaky, stiff-person syndrom, myo-kymie**) a u řady úponových bolestí a syn-dromů (včetně **syndromu karpálního tunelu**).

4. Neuropatická bolest

U neuropatické bolesti refrakterní na dosavadní medikamentózní léčbu by botulotoxin (a nyní i jeho deriváty se změněnou molekulou) mohl působit me-chanismem blokády uvolnění různých mediátorů s následnou redukcí periferní i centrální senzitivace. Botulotoxin byl již v několika klinických studiích vyzkoušen u postherpetické neuralgie a neuralgie trigeminu [5,36,37].

D. Indikace botulotoxinu v jiných oborech

V současnosti existuje více než 100 růz-ných poruch, ve kterých se používá botu-lotoxin. Botulotoxin sice příznivě ovlivnil průběh těchto poruch a vedl ke klinic-kému zlepšení, mnohdy se pomocí kli-nických studií prokázal „evidence-based“ efekt, ale tyto indikace nebývají dosud za-hrnuty v příslušných dokumentech (SPC) či nejsou hrazeny pojišťovkami.

Pro neurologické pacienty má velký význam použití botulotoxinu **pro po-ruchy močového měchýře** u spastic-kých syndromů. Jedná se o dyssynergii sfinkter-detruzor a hyperaktivitu močo-vého měchýře u nemocných s roztrou-šenou sklerózou, při stavech po míšních poraněních a u dalších neurologických poruch. U hyperaktivního detruzoru se pomocí duté EMG jehly, kterou do mo-čového měchýře zavádí urolog, aplikuje 100–300 IU Botoxu® či 500–1 000 U Dysportu®, objem roztoku botulotoxinu je 30 ml a aplikován je do 30 bodů (po 1 ml) již předem zmapovaného (EMG) detru-soru (mimo trigonum). Po třech týdnech dojde k podstatnému zvýšení kapacity močového měchýře, snížení frekvence ur-gentní mikce (v 85–92 %), zejména nyk-turie, a vymizí inkontinence (v 90 %). Většina nemocných léčených vyššími dávkami botulotoxinu se však pro vzniklou retenci moči musí cévkovat. Katetrizace

(self-cathetrisation) však není podstatný problém [2,37,38].

Autonomní poruchy ve formě hyper-salivace či hyperhidrózy se poměrně často vyskytují také u neurologických pacientů.

Hypersalivace v kombinaci s poruchou polykání slin je přítomna u nemocných s demencí, Parkinsonovou nemocí či dal-šími degenerativními chorobami. U par-kinsoniků se ke zvýšené tvorbě slin při-dává ještě vymizení spontánního polykání slin (5–7krát za minutu) i šikmé postavení hlavy. Sliny vytékají na dolní ret a často i odkapávají na košili. Nemocné a jejich opatrovníky vytékání slin trápí a ve svém důsledku může omezovat i sociální kon-takty nemocného. Botulotoxin se u této sialorey aplikuje do příušní žlázy (3 body) a někdy i do podčelistní žlázy (s cílením pomocí ultrazvuku). Používají se dávky 30–50 U Botoxu® pro každou stranu. Efekt trvá 3–5 měsíců a je vhodné využít botulotoxin B, který má vyšší afinitu k au-tonomním vláknům a jeho efekt na auto-nomní funkce trvá déle.

Botulotoxin se používá i při zvýšené lakrimaci – například u **syndromu kroko-dýlích slz** po chybné reinervaci slzné žlázy po lézi lícního nervu. Nemocný pak při ko-řeněném jídle zvýšeně slzí na straně ode-znělé léze n. VII. Botulotoxin se aplikuje přímo do slzné žlázy.

U **syndromu von Freyové** dochází ke zvýšenému pocení v určitém okrsku tváře, a to často při jídle (kořeněném). Po lézi lícního nervu došlo k chybné re-inervaci potních žláz na tváři. Léčba spo-čívá v subkutánním podání botulotoxinu v celé postižené oblasti. Používá se apli-kace vždy 5 U Botoxu® do několika bodů, které jsou od sebe vzdáleny 1 cm. Efekt léčby trvá 4–6 měsíců.

Hyperhidróza může být výrazným problémem pro mnohé nemocné. Hy-perhidróza dlaní snižuje kvalitu jemných obratných pohybů (pracovní úkony) a je výrazným hendikepem v sociální oblasti. Hyperhidróza v jiných tělesných oblas-tech (např. v axile, apokrinální žlázy) je pro nemocné obtěžující jak smáčením částí oděvu, tak i nepříjemným zápachem. Léčba botulotoxinem je velmi efektivní. Aplikace je intradermální (hluboká – potní žlázy se nalézají na rozhraní dermis a pod-kožního tuku), v celé oblasti hyperhi-drózy v bodech (řadách) po 1 cm vzdá-lených. Jedná se o bolestivou proceduru, která přece jen trvá delší dobu (např.

do 20 bodů – asi 2 minuty). Podává se 50–200 U Botoxu® na 1 dlaň (50–100 U na jednu axillu). Vhodné je použití botulotoxinu B [3,37].

Kosmetické indikace sice patří do dermatologie, neurolog by však o nich měl vědět a znát možné komplikace. Indikací pro léčbu botulotoxinem jsou vrásky na čele (vertikální – m. corrugator supercilii, horizontální na kořeni nosu – m. procerus, horizontální na čele – m. frontalis), radiální vrásky při laterálním koutku oka („crow's feet“, m. orbicularis oculi), šikmé vrásky na nosním křídle („bunny lines“, m. nasalis), vrásky směřující radiálně od retní červeně (m. orbicularis oris), hluboká brázda na bradě (m. mentalis), vertikální či šikmé vrásky a pruhy na krku (m. platysma). Až 43 % nemocných po aplikaci botulotoxinu z kosmetických důvodů má nežádoucí vedlejší reakce – lokální bolest, krvácení v místě vpichu, ptóza, edémy, bolesti, nauzea, chemóza spojivek a další [1,3,15,34].

Další indikace podání botulotoxinu je možno rozdělit podle oborů – gastroenterologické, urologické, gynekologické, chirurgické (hojení ran) a další. Tito odborníci se však často dotazují neurologa zkušeného v léčbě botulotoxinem na indikace a kontraindikace, na správnost diagnózy (např. bolestivé stavy v oblasti pánve – gynekolog), na dávky, optimální způsob podání [37].

Botulotoxin se nepoužívá jen v humaní medicíně, ale má i své veterinární indikace. Překvapivá je např. indikace u psů (barking dog – po jednostranné aplikaci botulotoxinu do adduktorů hlavy přestane nahlas štěkat).

Závěr

Botulotoxin je jeden z nejsilnějších biologických toxinů, který se v léčebné indikaci používá již více než 30 let a získal si své pevné postavení v terapii mnoha chorob. Podává se intramuskulárně či subkutánně (pro mimické svaly a u hyperhidrózy). Blokuje uvolnění acetylcholinu na nervosvalové ploténce (a jiných mediátorů), vede k blokadě převodu impulzu na sval a současně i k rozvoji denervačního syndromu daného svalu (chemodenervace). Uznávanými indikacemi jsou cervikální dystonie (a jiné dystonie), blefarospasmus, hemifaciální spasmus, spasticita horní končetiny po cévní mozkové příhodě a spasticita horní i dolní končetiny v rámci dětské

mozkové obrny. Postupně se indikace rozšiřují – hyperaktivní močový měchýř, další indikace spasticity, oftalmologické indikace, hyperhidróza a kosmetické indikace (komerční užití). Vzhledem ke své účinnosti je reálné počítat s dalšími poruchami, které budou botulotoxinem léčeny (chronická cefalea, gastrointestinální poruchy).

V současné době jsou k dispozici dva preparáty botulotoxinu A (Botox® firmy Allergan a Dysport® firmy Ipsen) a jeden preparát botulotoxinu B (NeuroBloc® firmy Solstice).

Literatura

- Barnes MP, Johnson GR (eds). Upper motor neurone syndrome and spasticity. Clinical management and neurophysiology. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press 2001.
- Panicker JN, Muthane UB. Botulinum toxins: pharmacology and its current therapeutic evidence for use. *Neurol India* 2003; 51(4): 455–460.
- Jankovic J, Albanese A, Attassi MZ et al (eds). Botulinum toxin. Therapeutic clinical practice and science. Philadelphia: Saunders Elsevier 2009.
- Adamová B, Leberová D, Vohánka S, Bednařík J, Bartošiková L. Dlouhodobý vzdálený účinek lokálně aplikovaného botulotoxinu A na nervosvalový přenos. *Cesk Slov Neurol N* 2003; 66/99(3): 174–177.
- Aoki KR, Francis J. Updates on the antinociceptive mechanism hypothesis of botulinum toxin A. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17 (Suppl 1): S528–S533.
- Kanovsky P, Slawek J, Denes Z, Platz T, Comes G, Grafe S et al. Efficacy and safety of treatment with incobotulinumtoxin A (botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins; NT 201) in post-stroke upper limb spasticity. *J Rehab Med* 2011; 43(6): 486–492.
- Albanese A. The current status and use of botulinum toxins. *Eur J Neurol* 2001; 8 (Suppl 4): 3–7.
- Lim EH, Quek AM, Seet RC. Accurate targeting of botulinum toxin injections: how to and why. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17 (Suppl 1): S534–S539.
- Comella CL, Pullman SL. Botulinum toxins in neurological disease. *Muscle Nerve* 2004; 29(5): 628–644.
- Růžička E. Neurodegenerativní onemocnění mozku. In: Bednařík J, Ambler Z, Růžička E et al (eds). *Klinická neurologie*. Praha: Triton 2010: 541–707.
- Fahn S, List T, Moslowitz C, Brin M, Bressman SB, Burke RE et al. Double-blind controlled study of botulinum toxin for blepharospasm. *Neurology* 1985; 35 (Suppl 1): 271–272.
- Dutton JJ, White JJ, Richard MJ. Myobloc for the treatment of benign essential blepharospasm in patients refractory to botox. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006; 22(3): 173–177.
- Tan EK, Jankovic J. Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: long-term follow-up. *Neurology* 1999; 53(9): 2102–2107.
- Blitzer A, Brin MF, Fahn S, Lange D, Lovelace RE. Botulinum toxin (BOTOX) for the treatment of “spastic dysphonia” as part of a trial of toxin injections for the treatment of other cranial dystonias. *Laryngoscope* 1986; 96(11): 1300–1301.

- Kaji R. New and emerging indications of botulinum toxin therapy. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17 (Suppl 1): S25–S27.
- Ward AB. A literature review of the pathophysiology and onset of post-stroke spasticity. *Eur J Neurol* 2012; 19(1): 21–27.
- Biering-Sørensen F, Nielsen JB, Klinge K. Spasticity-assessment: a review. *Spinal Cord* 2006; 44(12): 708–722.
- Štětkářová I, Ehler E, Jech R. Spasticita a její léčba. Praha: Maxdorf 2012.
- Shaw L, Rodgers H. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(12): 1713–1725.
- Brainin M, Norving B, Sunnerhagen KS, Goldstein LB, Cramer SC, Donnan GA et al. International PSS Disability Study Group. Poststroke chronic disease management: towards improved identification and interventions for poststroke spasticity-related complications. *Int J Stroke* 2011; 6(2): 42–46.
- Kaňovský P, Bareš M, Dufek J et al (eds). Spasticita. Mechanismus, diagnostika, léčba. Praha: Maxdorf 2004.
- Ehler E, Vaňásková E, Štětkářová I. Standard komplexní léčby spasticity po cévní mozkové příhodě. *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72/105(2): 179–181.
- Kanovsky P, Bares M, Severa S, Richardson A. Dysport Paediatric Limb Spasticity Study Group. Long-term efficacy and tolerability of 4-monthly versus yearly botulinum toxin type A treatment for lower-limb spasticity in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51(6): 436–445.
- Kraus J et al (eds). Dětská mozková obrna. Praha: Grada Publishing 2005.
- Malhotra S, Pandyan AD, Rosewilliam S, Roffe C, Hermens H. Spasticity and contractures of the wrist after stroke: time course of development and their association with functional recovery of the upper limb. *Clin Rehabil* 2011; 25(2): 184–191.
- Dobkin BH. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med* 2005; 352(16): 1677–1684.
- Rekad T. Clinical assessment and management of spasticity: a review. *Acta Neurol Scand* 2010; 190 (Suppl): 62–66.
- Bakheit AM, Thilman AF, Ward AB, Poewe W, Wissel J, Muller J et al. A randomized double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke* 2000; 31(10): 2402–2406.
- Pittock SJ, Moore AP, Hardinam O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J et al. A double blind randomized placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15(4): 289–300.
- Welmer AK, Widén Holmquist L, Sommerfeld DK. Location and severity of spasticity in the first 1–2 weeks and at 3 and 18 months after stroke. *Eur J Neurol* 2010; 17(5): 720–725.
- Rosales RL, Kong KH, Goh KJ, Kumthornip W, Mok VC, Delgado-De Los Santos MM et al. Botulinum toxin injection for hypertonicity of the upper extremity within 12 weeks after stroke: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26(7): 812–821.
- Ehler E, Štětkářová I. Botulotoxin v léčbě spasticity. *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72/105(4): 317–321.
- Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryce RE et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011; 51(9): 1358–1373.

34. Ehler E. Nové perspektivy botulotoxinu. *Neurol Prax* 2009; 10(2): 91–93.
35. Childers MK, Wilson DJ, Gnatz SM, Conway RR, Sherman AK. Botulinum toxin type A use in piriformis muscle syndrome: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81(10): 751–759.
36. Kern U, Martin C, Scheicher S, Müller H. Botulinum-Toxin-A in der Behandlung von Phantomscherzen. Eine Pilotstudie. *Schmerz* 2003; 17(2): 117–124.
37. Aoki KR. Future aspects of botulinum neurotoxins. *J Neural Transm* 2008; 115(4): 567–573.
38. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60(4): 742–750.



doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Po ukončení studia na Lékařské fakultě UJEP v Brně v roce 1972 nastoupil na neurologické oddělení Městské nemocnice v Ostravě. Po třech letech se přestěhoval do Pardubic a od té doby pracuje na neurologickém oddělení, nyní na Neurologické klinice Pardubické krajské nemocnice a Fakulty zdravotnických studií Univerzity Pardubice. Kromě atestací absolvoval řadu kurzů (manuální medicína – prof. Lewit, EMG – as. Véle, Evokované potenciály a další) a krátkých stáží. V roce 1988 obhájil externí kandidaturu na Neurologické klinice LF UK v Hradci Králové na téma „Proximální diabetická neuropatie“ a po řádném habilitačním řízení (UK v Praze) byl v roce 2002 jmenován docentem neurologie. Doc. Ehler se zabývá klinickými aspekty neurologických chorob, včetně rychle se rozvíjející diagnostiky, a u stále většího počtu nemocí i racionální léčbou. Je vedoucí EMG/EP laboratoře a vedoucí neuromuskulárního centra. Aktivně se podílí na práci iktového centra a moderní neurologické JIP. Věnuje se aplikaci botulotoxinu v různých indikacích i léčbě spasticity. Docent Ehler pravidelně přednáší na kongresech a konferencích, publikuje v českých i zahraničních odborných časopisech, působí v redakčních radách časopisů *Neurologie pro praxi* a *Bulletin Ipsen*. Je autor či spoluautor 176 publikovaných prací a osmi knižních publikací. Jeho pravidelná pedagogická činnost na Fakultě zdravotnických studií Univerzity Pardubice a na Lékařské fakultě UK v Hradci Králové je doplňována přednáškami i kurzy v rámci IPVZ Praha. Již více než 20 let je člen Výboru České neurologické společnosti ČLS JEP, kde zastává funkci národního delegáta EFNS, předtím byl rovněž předseda Standardové komise. Kromě odborné činnosti se věnuje také různým sportům (nyní již pouze těm bezpečným druhům) a své rodině i vnučkám.

Vědomostní test

- Těžký řetězec molekuly botulotoxinu se naváže na:**
 - postsynaptickou membránu nervo-svalové ploténky
 - presynaptickou membránu nervo-svalové ploténky
 - na axonální membránu v místě Ranvierova zářezu
- Dle doporučení FDA je generický název botulotoxinu B:**
 - rivabotulotoxin B
 - rimabotulotoxin B
 - ravabotulotoxin B
- Ve vegetativním systému jsou cholinergní synapse:**
 - muskarinového typu
 - nikotinového typu
 - autonomního typu
- Mezi kontraindikace podání botulotoxinu nepatří:**
 - gravida a laktace
 - poruchy neuromuskulárního přenosu
 - ischemická choroba srdeční
- Po operaci dle Foerster a Dandyho (pro cervikální dystonii) docházelo ke:**
 - kyfóze horního krčního úseku páteře
 - atrofii jazyka
 - oslabení mimického svalstva včetně platysmatu
- Mezi nežádoucí vedlejší účinky při léčbě blefarospazmu pomocí botulotoxinu nepatří:**
 - ptóza horního víčka
 - diplopie
 - slabost šíjového svalstva s anteflekčním držením hlavy
- M. pterygoideus internus se podílí na:**
 - otevírání úst
 - předsunutí dolní čelisti
 - latero-laterálních pohybech
- Abduktorický typ spazmodické dysfonie se projeví:**
 - přiškrceným (strangulovaným) hlasem
 - dyšným hlasem (plným vzduchu)
 - kratičkými hlasitými zvuky při řeči (staccato-voice)
- Současná aktivizace agonisty a antagonisty se u spasticity nazývá:**
 - asociovaná reakce
 - spastická dystonie
 - ko-kontrakce
- U recidiv CMP se spasticita vyskytuje až ve:**
 - 38 %
 - 85 %
 - 45 %
- Který z uvedených léků nemá přímé působení na centrální nervový systém:**
 - tizanidin
 - dantrolen
 - kanabinoidy
- K posouzení funkční obratnosti horní končetiny se používá:**
 - ARAT (Action Research Arm Test)
 - MAS (modifikovaná Ashworthova škála)
 - Rivermeadské hodnocení motoriky
- Botulotoxin se s úspěchem použil v řadě studií u bolestí hlavy typu:**
 - akutní hemikranie
 - na léčbu refrakterní cluster headache
 - chronická migréna
- Pro myofasciální syndrom není charakteristická:**
 - palpační bolestivost tuhých pruhů ve svalech
 - zvýšená kreatinínáza v rámci myogenní léze
 - „spouštěcí body“
- U neuropatické bolesti botulotoxin působí:**
 - na periferních nervových zakončeních blokuje uvolnění mediátorů (např. substance P)
 - retrográdním transportem a vzestupnými drahami se dostává do korpových a podkorpových center, kde blokuje percepci bolesti
 - mechanizmem blokády nervo-svalové ploténky sníží aferenci ze svalů, a tím blokuje rozvoj neuropatické bolesti
- U hyperaktivity detruzoru močového měchýře a dyssynergie sfinkter-detruzor se botulotoxin aplikuje do:**
 - m. detrusor do oblasti trigona
 - m. detrusor mimo oblast trigona
 - m. sfinkter uretrae
- U sialorey (m. Parkinson či m. Alzheimer) se botulotoxin aplikuje do:**
 - příušní žlázy
 - podjazykové žlázy
 - do všech tří párů velkých slinných žláz
- U syndromu von Freyové se botulotoxin aplikuje do:**
 - slzné žlázy jednostranně
 - příušní žlázy do tří bodů, jednostranně
 - kůže na tváři
- U hyperhidrózy dlaní se botulotoxin aplikuje:**
 - hluboko subkutánně
 - do oblasti dlaňových rýh, kde je nejvyšší koncentrace potních žláz
 - v řadách vpichů vzdálených od sebe 1 cm
- Zdravotní pojišťovna nehradí botulotoxin v indikaci:**
 - cervikální dystonie
 - výrazné vrásky na čele a kolem očí s následným depresivním syndromem
 - spasticita horních končetin po cévní mozkové příhodě

Správně je jedna odpověď.

Test můžete vyplnit na:

WWW.CSNN.EU