

Paweł Stefanoff, Marek Kiliszek, Andrzej Friedman

Toksyna botulinowa w leczeniu dystonii ogniskowych - doświadczenia własne

Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurologicznej CSK A.M.
w Warszawie,
Klinika Neurologiczna CSK A.M. w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. H. Kwieciński

słowa kluczowe: toksyna botulinowa A, dystonia ogniskowa, leczenie
key words: botulinum toxin A, focal dystonia, treatment

Summary

Botulinum toxin in the treatment of focal dystonias - own experiences with botulinum toxin — During the last 5 years, 75 patients with focal dystonias were longitudinally treated with injections of botulinum toxin A. Each patient received 2-6 injections. The improvement was assessed after each injection and estimated as significant after 68.47% of injections, as mediocre after 23.42% of injections and none after 8.11% of the injections. The most significant improvement was obtained in patients with blepharospasm and hemifacial spasm, the worst effect was obtained in spasmodic torticollis.

Varying responses were observed following repeated injections of botulinum toxin, the clinically assessed improvement did not decrease after successively applied doses. Side-effects occurred after 18% of the injections and were mostly mild and disappeared after short time.

This study confirms the usefulness of botulinum toxin, which is an effective and safe treatment of focal dystonias.

Streszczenie

Przez ostatnie 5 lat, 75 pacjentów z dystoniami ogniskowymi było leczonych wstrzyknięciami toksyny botulinowej A. Oceniono poprawę jako wyraźną w 68.47% wstrzyknięć,

poprawę miernego stopnia w 23.42 % wstrzyknięć i brak poprawy w 8.11 % wstrzyknięć. Największą poprawę uzyskano u chorych z kurczem powiek i kurczem połowiczym twarzy, a najmniejszą przy kręczu karku.

Zaobserwowano zróżnicowaną odpowiedź na powtarzalne dawki toksyny, wykazano, że klinicznie oceniana skuteczność leku nie zmniejsza się wraz z kolejnymi dawkami. Działania niepożądane wystąpiły po 18 % wstrzyknięć i miały w większości przypadków niewielkie nasilenie i ustępowały po krótkim czasie.

To badanie potwierdza użyteczność kliniczną toksyny botulinowej, która jest skutecznym i bezpiecznym leczeniem dystonii ogniskowych.

Przyczyna dystonii nie jest znana, a jej istotą są mimowolne, powtarzające się, nadmierne skurcze mięśni, mogące mieć charakter uogólniony lub ogniskowy. Leczenie dystonii ogniskowych sprowadza się do miejscowego podawania toksyny botulinowej do nadmiernie kurczących się mięśni. Leczenie to wprowadzono na świat na początku lat 80-tych i jest obecnie uznane za postępowanie z wyboru w dystoniach ogniskowych [1].

Toksyna botulinowa typu A, jedna z najbardziej letalnych toksyn biologicznych, znalazła zastosowanie w leczeniu wielu schorzeń neurologicznych i okulistycznych [2, 3, 6, 7, 8, 14]. Toksyna wywiera swoje działanie przez szybkie i silne związanie się z presynaptycznymi receptorami cholinergicznymi [9, 13]. Toksyna jest następnie internalizowana i ostatecznie hamuje egzocytozę acetylocholiny przez zmniejszanie jej uwalniania. Działanie lecznicze toksyny w przypadkach dystonii ogniskowych jest więc leczeniem wyłącznie objawowym. Dawkowanie toksyny oparte jest na określeniu tzw. LD_{50} . Jedna jednostka toksyny odpowiada średniej dawce śmiertelnej LD_{50} przy podaniu dootrzewnowym myszom w określonych warunkach [11].

W Klinice Neurologicznej podjęto na początku lat 90-tych leczenie dystonii ogniskowych toksyną botulinową. Celem tej pracy jest podsumowanie kilkuletniego doświadczenia w tym zakresie w naszej Klinice. W badaniu tym uwzględniono przypadki połowiczego kurczu twarzy, który nie jest dystonią ogniskową, lecz zasady leczenia toksyną botulinową są tutaj identyczne, jak w przypadku dystonii ogniskowych.

Materiał i metoda

Badanie objęło:

- 38 chorych z kurczem powiek (blepharospasmus - BSP), którym w sumie wstrzyknięto toksynę 101 razy.
- 27 chorych z kręczem karku (torticollis spasmodicus - TS) - w sumie 82 wstrzyknięcia.

- 14 chorych z kurczem połowicznym twarzy (spasmus hemifaciei - SHF) - w sumie 39 wstrzyknięć.

Dane demograficzne pacjentów przedstawiono w tabeli I.

Tabela I: Dane demograficzne badanych chorych
Table I: Demographic data of the patients

	BSP	SHF HFS	TS ST
Płeć M/K Sex M/F	13/21	3/11	15/12
Średni wiek (lata) \pm SD Mean age (years) \pm SD	56.45 (\pm 10.98)	57.43 (\pm 10.33)	43.33 (\pm 11.84)
Średni wiek zachorowania (lata) \pm SD Mean age at onset (years) \pm SD	52.67 (\pm 11.47)	52.21 (\pm 11.77)	34.81 (\pm 10.76)
Średni czas trwania choroby (lata) \pm SD Mean disease duration (years) \pm SD	4.06 (\pm 2.65)	5.21 (\pm 3.53)	8.56 (\pm 9.32)

Toksynę botulinowa podawano domięśniowo, ustalając miejsce wstrzyknięcia i dawkę w zależności od umiejscowienia i nasilenia skurczu. W praktyce nie przeprowadzono monitorowania wstrzyknięć toksyny badaniem elektromiograficznym. Stopień poprawy oceniano uwzględniając subiektywną ocenę samego chorego na podstawie utworzonej skali oceny poprawy, w której:

- 0** - oznacza brak poprawy;
- 1** - oznacza poprawę niewielkiego stopnia, nadal utrudnione funkcjonowanie pacjenta;
- 2** - oznacza dobrą poprawę, znaczące polepszenie komfortu życia pacjenta;
- 3** - świadczy o całkowitym ustąpieniu objawów.

Toksynę podawano u chorych z BSP do mięśni okrężnych oczu i mięśnia marszczącego brwi obustronnie, u chorych z SHF - do mięśnia okrężnego oczu, mięśni policzka i mięśnia śmiechowego po stronie kurczu, zaś u chorych z TS do mięśni karku powodujących skurcz (najczęściej był to mięsień mostkowo-obojczykowo-sutkowy i mięsień płatowy). Stosowano toksynę botulinowa typu A - preparat Botox firmy Allergan. Dawka całkowita toksyny podawana jednorazowo wynosiła w BSP 30-50 jednostek, w SHF 10-30 jednostek, a w TS 50-200 jednostek.

Dla oceny skuteczności leczenia, stworzono komputerową bazę danych. Wprowadzono do niej dane wszystkich pacjentów, leczonych toksyną w Klinice. Do niniejszego opracowania dokonano wyboru chorych, posługując się następującymi kryteriami:

- nie uwzględniono pacjentów, którzy zgłosili się raz i nie ma danych co do skuteczności stosowanego leczenia;
- uwzględniono tylko chorych z kurczem powiek, kręcem karku i połowicznym kurczem twarzy, ze względu na znikomą ilość danych w pojedynczych przypadkach innych leczonych dystonii ogniskowych.

Dokonano:

- obliczenia średniego stopnia poprawy, średniego czasu ustąpienia skurczu oraz średniego czasu poprawy w poszczególnych jednostkach chorobowych oraz zestawiono stopnie poprawy w BSP, SHF i TS;
- analizy czasu trwania poprawy i stopnia poprawy po kolejnych wstrzyknięciach;
- analizy zależności pomiędzy stopniem poprawy a czasem trwania choroby, wiekiem chorego w momencie rozpoczęcia leczenia i wiekiem zachorowania.
- zestawienia najczęstszych działań niepożądanych po wstrzyknięciach toksyny w poszczególnych jednostkach chorobowych.

Wyniki

W tabeli II zestawiono dane, dotyczące stopnia poprawy uzyskanego po wstrzyknięciach Botoxu.

Tabela II: Stopień poprawy po każdym wstrzyknięciu w badanych grupach
Table II: Improvement score after each injection in the groups studied

Rozpoznanie Diagnosis	Stopień poprawy 0 Improvement score 0	Stopień poprawy 1 Improvement score 1	Stopień poprawy 2 Improvement score 2	Stopień poprawy 3 Improvement score 3
BSP (n=101)	8 (7.92%)	18 (17.82%)	32 (31.68%)	43 (42.57 %)
SHF HSP (n=39)	1 (2.56%)	11 (28.21%)	12 (30.77%)	15 (38.46%)
TS ST (n=82)	9 (10.98%)	23 (28.05 %)	35 (42.68 %)	15 (18.29%)

W tabeli III zestawiono następujące wyniki leczenia wstrzyknięciami toksyny botulinowej: czas od podania leku do pojawienia się poprawy, czas utrzymywania się poprawy po podaniu leku oraz średni stopień poprawy dla poszczególnych zespołów chorobowych.

Tabela III : Wyniki leczenia toksyną botulinową
Table III : Results of treatment with botulinum toxin

	BSP	SHF HFS	TS ST
Czas wystąpienia poprawy (dni) \pm SD Improvement latency (days) \pm SD	3.0 (\pm 2.0)	4.0 (\pm 2.0)	17.0 (\pm 9.0)
Czas trwania poprawy (tygodnie) \pm SD Improvement duration (weeks) \pm SD	12.1 (\pm 8.9)	10.7 (\pm 6.3)	12.9 (\pm 10.1)
Stopień poprawy \pm SD Improvement score \pm SD	2.09 (\pm 0.96)	2.05 (\pm 0.89)	1.68 (\pm 0.90)

Analiza czasu trwania poprawy po kolejnych wstrzyknięciach (średni czas trwania poprawy po pierwszych, drugich, trzecich i następnych wstrzyknięciach) w poszczególnych stanach chorobowych (BSP, TS, SHF) nie wykazała istotnych różnic. Zaobserwowano co prawda skrócenie czasu trwania poprawy w przypadku SHF po 3, w TS po 4, a w BSP po 5 wstrzyknięciu, jednak niewielka ilość danych (liczba obserwacji nie przekracza 5) nie pozwala na jakąkolwiek obiektywizację.

Identyczna analiza stopnia poprawy (średni stopień poprawy po kolejnych wstrzyknięciach) nie wykazała żadnych istotnych statystycznie różnic. Próbowano ocenić w jaki sposób czas, który upłynął od początku choroby do momentu rozpoczęcia leczenia toksyną, wpływa na skuteczność tego leczenia. Przeprowadzono więc analizę zależności między stopniem poprawy a czasem trwania choroby do pierwszego wstrzyknięcia. Obliczeń dokonano przy pomocy testu Duncana przy $p=0.05$. Jedynie w odniesieniu do BSP wykazano, że dłuższy czas od początku choroby do pierwszego wstrzyknięcia Botoxu jest związany z gorszymi wynikami leczenia. W przypadku SHF i TS nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Próbowano następnie ocenić, czy ta różnica w odpowiedzi na leczenie utrzymuje się po kolejnych wstrzyknięciach. Dokonano podobnej analizy zależności pomiędzy stopniem poprawy a czasem trwania choroby, uwzględniając wszystkie wstrzyknięcia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w średnim czasie trwania choroby. Wyniki obliczeń z zastosowaniem testu Duncana przy $p=0.05$ dla wszystkich trzech jednostek chorobowych obrazuje tabela IV:

Tabela IV: Zależność stopnia poprawy od czasu trwania choroby
Table IV: Correlation between the improvement score and disease duration

Rozpoznanie Diagnosis	Stopień poprawy Improvement score	Liczba obserwacji No. of cases	Średni czas trwania choroby (miesiące) ± SD Mean disease duration (months) ± SD
BSP	3	41	32.36 (±23.01)
	2	32	39.34 (±22.29)
	1	16	41.31 (±24.97)
	0	8	50.87 (±40.63)
SHF HFS	3	15	49.27 (±35.38)
	2	12	47.92 (±33.95)
	1	11	62.00 (±41.25)
	0	1	61.00
TS ST	3	15	111.73 (±119.68)
	2	35	72.17 (±85.97)
	1	23	52.52 (±68.06)
	0	9	82.22 (±99.35)

W analizie zależności pomiędzy stopniem poprawy a wiekiem chorego w momencie rozpoczęcia leczenia i wiekiem zachorowania tak dla poszczególnych stanów chorobowych, jak i sumarycznie, nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Działania niepożądane. Objawy niepożądane po podaniu toksyny stwierdzono po 18 % wstrzyknięć. We wszystkich przypadkach miały one niewielkie nasilenie i ustępowały najdalej po kilku dniach.

U chorych z BSP stwierdzono objawy niepożądane po 25.7 % wstrzyknięć. Polegały one na:

- opadaniu powieki - 19.8 % wszystkich wstrzyknięć;

- rzadszym mruganiu - 4.95 % wszystkich wstrzyknięć;
- miejscowym odczynie zapalnym powiek - 1 % wszystkich wstrzyknięć.

W przypadku SHF objawy niepożądane stwierdzono po 17.9% wstrzyknięć.

Były to:

- opadanie kąta ust. - 12.8%;
- opadanie powieki - 2.5 %;
- endophtalmus - 2.5 %.

W przypadku TS stwierdzono objawy niepożądane po 9.7% wstrzyknięć.

U chorych stwierdzano:

- osłabienie mięśni szyi i/lub karku - 3.65 %;
- zaburzenia połykania - 3.65 %;
- chrypkę - 1.2 %;
- miejscową bolesność - 1.2%.

Omówienie

Z analizy demograficznej wynika, że średni wiek zachorowania w kręczu karku jest znacząco niższy od wieku zachorowania w pozostałych dwóch jednostkach chorobowych - co jest zgodne z danymi z piśmiennictwa [7, 8]. Z naszych obserwacji wynika, że wiek zachorowania pacjentów z TS jest o około 8 lat niższy niż podają wyżej wymienione publikacje, natomiast wiek zachorowania na BSP jest zgodny [8] lub również różni się o około 8 lat [7]. Rozkład pacjentów według płci jest zbliżony do danych, przytaczanych w dużych badaniach (M/K: dla TS 1:1.5 - 1:1.7, natomiast dla BSP - 1:2) [15]

Wyniki pracy potwierdzają skuteczność toksyny botulinowej w przypadkach kurczu powiek, kręczu karku oraz połowiczego kurczu twarzy. Największą skuteczność wykazano dla BSP i SHF, nieco mniejszą dla TS. Skuteczność w przypadku BSP nie różniła się od podawanej w literaturze, czyli 70-100% [1, 6] i wynosiła około 74 % (liczona jako suma drugiego i trzeciego stopnia poprawy). W przypadku SHF skuteczność oceniana jest od 75% [3] do ponad 90% [1, 7], w naszych natomiast badaniach osiągnięta została skuteczność około 69%. W przypadku TS skuteczność podawana w piśmiennictwie waha się od 53 % do 90% [1, 6], natomiast w naszym badaniu wynosiła około 61 %. Należy tu wspomnieć o tym, że, podobnie jak w innych badaniach oceniających skuteczność toksyny botulinowej na świecie, w TS dość rzadko dochodzi do pełnego ustąpienia objawów (w około 19 % przypadków w porównaniu do 42.5 % dla BSP oraz 38.5 % dla SHF). Z drugiej jednak strony - opisuje się w tej chorobie dość dużą liczbę spontanicznych remisji, występujących najczęściej w pierwszym roku

choroby, częściej przy wczesnym jej początku [4]. Dla wszystkich omawianych przypadków, porównanie ocenionej skuteczności Botoxu z wynikami międzynarodowymi jest niezwykle trudne ze względu na stosowanie różnych kryteriów oceny. Do oceny poprawy stosowaliśmy stopniowanie, nawiązujące do stosowanej przez większość autorów skali Jankovica [7].

Poprawa w przypadku BSP rozpoczynała się średnio około 3 dnia i trwała średnio 12 tygodni, co jest zgodne z dotychczasowymi doniesieniami [6, 14], w których podaje się, że okres do chwili ustąpienia skurczu trwa 2-5 dni. Dla TS poprawa występowała średnio po 2.5 tygodniach i trwała około 13 tygodni. Literatura międzynarodowa podaje tutaj początek poprawy po około 1 tygodniu i czas trwania poprawy 14-15 tygodni [6, 8], jednakże polscy autorzy podają wyniki bardzo zbliżone do naszych [14]. W przypadku SHF poprawa pojawiała się po około 4 dniach i utrzymywała się około 11 tygodni. Wyniki są więc tu znów zbliżone do danych z piśmiennictwa - podawany czas wystąpienia poprawy wynosi około 5 dni, natomiast czas trwania poprawy to około 15 tygodni [7].

Stwierdzane powikłania występowały w niewielkim nasileniu i były związane głównie z nietrafnym wyborem miejsca lub dawki wstrzyknięcia toksyny. Najczęstszym powikłaniem w BSP jest opadanie powieki. W naszym badaniu dotyczy to 20 % pacjentów, natomiast w innych pracach donosi się nawet o 40 % przypadków [5]. W SHF najczęstszym powikłaniem było w naszej ocenie opadanie kąta ust (12.8%), co jest w ogólnym zarysie zgodne z częstością podawanemu w literaturze „miejscowym osłabieniem” [7]. W TS najczęstszym objawem niepożądanym jest dysfagia, która występuje u 3.65 % pacjentów, co stanowi około 38% wszystkich działań niepożądanych stwierdzanych dla tego schorzenia. Zastanawiając się nad przyczyną rzadszego występowania powikłań w kręcu karku, należy zwrócić uwagę na fakt, że w tej chorobie stopień poprawy był niższy niż w pozostałych jednostkach. Częstość wystąpienia powikłań w naszym materiale jest mniejsza (18 %) niż podawana w literaturze - 19 % [6] do 28.5% [14].

Bardzo interesującym problemem jest fakt zróżnicowanej odpowiedzi na podanie porównywalnych dawek Botoxu. Świadczy o tym bardzo duże odchylenie standardowe, stwierdzone przy wszystkich badanych parametrach (średni czas ustąpienia skurczu, średni czas poprawy, średni stopień poprawy). Nieznane są dotychczas czynniki determinujące stopień odpowiedzi na toksynę. Okres czasu, jaki upływa od podania toksyny botulinowej do wystąpienia efektu klinicznego, jest najprawdopodobniej związany ze zróżnicowanym przechodzeniem toksyny do płytek nerwowo-mięśniowych, jak również ze spontanicznym uwalnianiem acetylocholino przez zakończenia nerwowo-mięśniowe [16]. Czas trwania poprawy może zależeć od zjawiska określanego jako "sprouting", polegającego na

tym, że po dwóch dniach od ekspozycji mięśnia na toksynę zakończenie nerwowe zaczyna "wypuszczać" nowe odgałęzienia, które tworzą zakończenia synaptyczne na przylegających włóknach mięśniowych [10, 12]. Inną przyczyną zróżnicowanych odpowiedzi na lek może być indywidualna reakcja, której podłoże jest na razie nie znane.

Analiza średnich czasów trwania poprawy i stopni poprawy po kolejnych wstrzyknięciach u pacjentów nie wykazała żadnych istotnych statystycznie różnic. Nie ma więc z punktu widzenia klinicznego podstaw do obaw, że skuteczność preparatu zmniejsza się przy kolejnych wstrzyknięciach.

Analiza zależności między stopniem poprawy a czasem trwania choroby dowodzi, że czas rozpoczęcia leczenia toksyną botulinową ma pewien wpływ na stopień odpowiedzi na to leczenie. Zaobserwowano coraz mniejszą skuteczność leczenia przy dłużej trwających objawach choroby w przypadku wszystkich trzech zespołów chorobowych, choć nie były to różnice istotne statystycznie. Jedyną statystycznie istotną różnicą było stwierdzenie w przypadku BSP braku reakcji na leczenie przy bardzo długim (ponad 10 lat) okresie od początku choroby do chwili rozpoczęcia leczenia.

Piśmiennictwo

- [1] American Academy of Neurology Assessment: the clinical usefulness of botulinum toxin A in treating neurological disorders. *Neurology* 1990, 40, 1332.
- [2] Domżał T.: Własne doświadczenia w leczeniu dystonii botuliną. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 1995, 29, 4, 481.
- [3] Elston J.S.: The management of blepharospasm and hemifacial spasm. *J. Neurology*, 1992, 239, 5.
- [4] Friedman A., Fahn S.: Spontaneous remissions in spasmodic torticollis. *Neurology* 1986, 36, 398.
- [5] Grandas F. i wsp.: Blepharospasm, a review of 264 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988, 51, 767.
- [6] Jankovic J., Brin F.: Therapeutic uses of botulinum toxin. *The New England Journal of Medicine* 1991, 324, 17, 1186.
- [7] Jankovic J. i wsp.: Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 1990, 53, 8, 633.
- [8] Jankovic J., Schwartz K.S.: Longitudinal experience with botulinum toxin injections for treatment of blepharospasm and cervical dystonia. *Neurology* 1993, 43, 834.
- [9] Melling J. i wsp.: Clostridium botulinum toxins: nature and preparation for clinical use. *Eye* 1988, 2, 16.

- [10] Pamphlett R.: Early terminal and nodal sprouting of motor axons after botulinum toxin. *J. Neurol. Science* 1989, 92, 181.
- [11] Schantz E.J., Johnson E.A.: Dose standardisation of botulinum toxin. *Lancet* 1989, 1, 964.
- [12] Simpson L.L.: Peripheral actions of botulinum toxins. Wyd: L.L. Simpson. *Botulinum neurotoxin and tetanus toxin*. San Diego, Calif: Academic Press, 1989, 153.
- [13] Simpson L.L.: The origin, structure, and pharmacologic activity of botulinum toxin. *Pharmacol. Rev.* 1981, 33, 155.
- [14] Sławek J., Dużyński W.: Zastosowanie toksyny botulinowej A w leczeniu dystonii ogniskowych. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1997, 31, 2, 207.
- [15] Soland V.L., Bhatia K.P., Marsden C.D.: Sex prevalence of focal dystonias. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996, 60, 204.
- [16] Stanley E.F., Drachman D.B.: Botulinum toxin blocks quantal but not non-quantal release of Ach. at the neuromuscular junction. *Brain Res.* 1983, 261, 172.

Otrzymano: 20.08.1998 r.

Adres: Klinika Neurologiczna Akademii Medycznej w Warszawie

ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa,

tel. 659-75-05, fax 668-85-12,

e-mail: **Friedman@amwaw.edu.pl**