

A fokális dystoniák kezelése botulinum toxinnal

HAHN KATALIN DR.¹ ■ NIKLAI ERZSÉBET DR.² ■ GARZULY FERENC DR.³
SZUPERA ZOLTÁN DR.¹

Vas Megyei Markusovszky Kórház Nonprofit Zrt., ¹Neurológiai Osztály, ²Központi Rehabilitációs Osztály,
³Patológiai Osztály, Szombathely

A dystoniák fő jellemzője a tartós izomgörcsök kialakulása. Ezek csavaró és folyamatosan ismétlődő mozgásokat okoznak, vagy kóros tartás kialakulásához vezetnek. Kezelésük gyógyszerrel, műtéti úton, botulinum toxin injekcióval és egyéb, kiegészítő eljárásokkal történhet. A szerzők 1991 óta alkalmazzák a botulinum toxin kezelést. *Célkitűzés:* A szerzők azt vizsgálták, mennyire hatékony és biztonságos a botulinum toxin alkalmazása fokális dystoniák és hemifaciális spasmus esetén. *Módszer:* Kilencvennégy beteget vizsgáltak, átlagéletkor 62,4 év, a kezelés átlagos ideje 6,8 év. A betegek megoszlása a dystonia típusa szerint a következő: torticollis spastica 33 fő, blepharospasmus 32 fő, hemifaciális spasmus 29 fő. A kezelés A típusú botulinum toxin injekcióval történt. A kezelés hatását a Patient Global Impression skálával mérték. Emellett elemezték a mellékhatásokat, a szövődeményeket és a kezelés megszakításának az okait. *Eredmények:* A botulinum toxin kezelés 92%-ban volt hatásos. Ezen belül klinikailag jelentős javulást a betegek 56%-a ért el. A hatásosság tekintetében nem volt statisztikai különbség sem a dystoniák típusai (torticollis spastica 87%, blepharospasmus 93% és hemifaciális spasmus 96%), sem az alkalmazott készítmények között (Botox 92%, Dysport 92%). Hat betegnél fordult elő átmeneti gyengeség. Jelentős mellékhatást vagy szövődeményt nem észleltünk. *Következtetések:* A vizsgálat eredményei azt igazolják, hogy a botulinum toxin injekció hatékony és biztonságos kezelés torticollis spastica, blepharospasmus és hemifaciális spasmus esetén.

Kulcsszavak: fokális dystonia, hemifaciális spasmus, botulinum toxin, kezelés

Botulinum toxin therapy for focal dystonia

Dystonia is a syndrome characterized by sustained muscle contraction. It is frequently causing twisting and repetitive movements, or leading to development abnormal postures. The management of the disease is usually consists of medication, surgical interventions, botulinum toxin injection, or other complementary methods. The authors have been using the botulinum toxin treatment since 1991. *Aim:* The goal of the study was to investigate the efficacy and safety of the botulinum toxin injection, in patients with focal dystonia and hemifacial spasm. *Methods:* A total of 94 patients diagnosed with cervical dystonia (n=33), blepharospasm (n=32), or hemifacial spasm (n=29) were treated. The mean age of the patients was 62.4 years, and the mean duration of the therapy was 6.8 years. The medication took place with local injection of botulinum toxin type A. The efficacy of the treatment was assessed with Patient Global Impression scale. The authors also evaluated the side effects and complications of the therapy, as well as the causes of the treatment discontinuation. *Results:* The botulinum toxin treatment was effective in 92% of the patients. It is a great importance that the therapy resulted significantly improvement in 56% of the patients. There was no significant difference neither among the types of the dystonia (cervical dystonia 87%, blepharospasm 93%, and hemifacial spasm 96%), nor among the medications (Botox 92%, Dysport 92%) in point of efficacy. Temporary weakness occurred only at 6 patients. There was neither serious side effect, nor complication related to the treatment. *Conclusions:* The authors can conclude that the botulinum toxin injection is effective and safe therapy, in the patients with cervical dystonia, blepharospasm, and hemifacial spasm.

Keywords: focal dystonia, hemifacial spasm, botulinum toxin, treatment

(Beérkezett: 2009. április 22.; elfogadva: 2009. május 25.)

A dystoniák a Parkinson-kór után a második leggyakoribb extrapyramidalis betegségek, prevalenciájuk 5–30/100 000 lakos [1]. Fő jellemzőjük a tartós izomgörcsök kialakulása. Ezek csavaró és folyamatosan ismétlődő mozgásokat okoznak, vagy kóros tartás kialakulásához vezetnek. A dystoniákat az ok (idiopathiás, tüneti), az életkori megjelenés (gyermek-, fiatal-, felnőttkor), az eloszlás (fokális, szegmentális, féloldali, multifokális, generalizált) és az etiológia alapján (elsődleges, dystonia-plus, másodlagos, hereditáris dystoniák) osztályozzák [2]. A fokális dystoniákban a mozgászavar csak egyetlen testrészre lokalizálódik. Csoportosításuk az érintett régió alapján történik (1. táblázat). A hemifacialis spasmus nem tartozik a fokális dystoniákhoz, mert gyakran az arcideg érederetű kompressziója okozza. A klinikai megjelenés és a kezelés szempontjából azonban sok közös vonást mutat velük.

A botulinum toxint először Alan Scott alkalmazta a strabismus kezelésére 1981-ben [3]. Hamarosan felismerték, hogy a szer megszünteti az izomspaszt dystoniákban is. Magyarországon 1987-ben történt az első kezelés [4]. Osztályunk mint regionális központ 1991 óta alkalmazza a botulinum toxint. Munkánkban a

kezelés bevezetése óta eltelt időszak tapasztalatait összegezzük. Azt vizsgáltuk, hogy mennyire hatékony és biztonságos a botulinum toxin alkalmazása fokális dystoniák és hemifacialis spasmus esetén.

Módszer

1991 óta 105 betegnél alkalmaztunk botulinum toxin kezelést. Jelenleg 94 fő részesül aktív kezelésben, a vizsgálatba őket vontuk be (2. táblázat). A betegek átlagéletkora 62,4 év, a kezelés átlagos ideje 6,8 év. A betegek megoszlása a dystonia típusa szerint a következő: torticollis spastica 33 fő, blepharospasmus 32 fő, hemifacialis spasmus 29 fő. A kezelés A típusú botulinum toxin injekcióval történt. Hetvenkilenc betegnél Botox (Allergan), 15 főnél pedig Dysport (Ipsen) készítményt alkalmaztunk. A botulinum toxint háromhavonta, injekcióval juttattuk be a tünetek kialakításában szerepet játszó izmokba. Az alkalmazott dózisok a következők voltak Botox esetén: torticollis spastica 100 egység, blepharospasmus 2×20 egység, hemifacialis spasmus 20 egység. Dysportból a Botox dózisének ötszörösét adtuk. A kezelés hatását a Patient Global Impression (PGI) skálával mértük. A skála 1–3 fokozatai esetén tekintettük hatásosnak a kezelést. Emellett külön értékeltük a skála 1–2 fokozatait, mert ezek azt jelzik, hogy a terápia klinikailag is kiemelkedően hatékony. Az eredményeket a kezelés formája (Botox vagy Dysport) és a hatásosság alapján értékeltük a dystoniák típusa szerint, és összesítve. Emellett elemeztük a mellékhatásokat, a szövődeményeket és a kezelés megszakításának az okait.

Eredmények

Az eredményeket a 2. táblázat foglalja össze. A vizsgálatban részt vevő 94 beteg közül 85 esetben (92%) volt hatásos a botulinum toxin kezelés. Ezen belül klinikailag jelentős javulást 51 fő (56%) ért el (PGI-skála első és második fokozatai). A hatásosság tekintetében nem volt statisztikai különbség sem a dystoniák típusai (torticollis spastica 87%, blepharospasmus 93% és hemifacialis spasmus 96%), sem az alkalmazott készítmények között.

1. táblázat | A fokális dystoniák csoportosítása és fő jellemzői

Formakörök	Fő jellemzők
Blepharospasmus	Átmeneti vagy tartós, kétoldali szemhéjzárás, ami funkcionális látáscsökkenést okoz.
Oromandibularis dystoniák	A száj és állkapocs akaratlan mozgása, ami grimaszt, nyelvöltést, fogcsikorgatást, szájzárát okoz.
Spasticus dysphonia	A hangszalagok rendellenes mozgásából adódó helytelen hangképzés és beszéd.
Torticollis spastica	A nyakizmok kóros feszülése, ami a fej kényszer tartását okozza, súlyos esetben gerincdeformitáshoz vezet.
Végtagdystoniák	Rendszerint fájdalommal, a koordinált mozgások zavarával jár, feladat specifikus helyzetben jelenik meg (például írásgörcs).
Hemifacialis spasmus	Egyik oldali arcideg által beidegzett arcizmok átmeneti, majd tartós hiperkinetikus, akaratlan mozgása.

2. táblázat | Beteganyag és a botulinum toxin kezelés eredménye

Betegcsoport	Betegek száma (fő)	Életkor (év)	Kezelés ideje (év)	A betegek száma (fő) és aránya (%) a PGI-skála alapján				
				1	2	3	4	5–7
Torticollis spastica	33	53,1	8,5	5 (15%)	12 (36%)	12 (36%)	3 (10%)	1 (3%)
Blepharospasmus	32	67,0	6,4	4 (13%)	14 (42%)	12 (38%)	1 (3%)	1 (3%)
Hemifacialis spasmus	29	65,7	5,7	8 (28%)	9 (32%)	10 (36%)	1 (4%)	1 (4%)
Botox-kezelés	79	63,2	7,1	14 (18%)	29 (37%)	29 (37%)	4 (5%)	3 (3%)
Dysport-kezelés	15	61,7	6,4	3 (20%)	6 (40%)	5 (33%)	1 (7%)	0
Összes beteg	94	62,4	6,8	16 (19%)	35 (37%)	34 (36%)	5 (5%)	3 (3%)

PGI skála = Patient Global Impression skála. A számok értékei a beteg állapotának a változását mutatják a kezelés mellett: 1: határozottan sokkal jobb, 2: sokkal jobb, 3: kicsit jobb, 4: nincs változás, 5: kicsit rosszabb, 6: sokkal rosszabb, 7: határozottan sokkal rosszabb.

3. táblázat | A fokális dystoniák és a hemifacialis spasmus kezelése

Gyógyszeres	Antikolinerg szerek Izomrelaxánsok Antiepileptikumok Dopaminszint csökkentése Dopaminagonisták Dopamin (gyermekkori dopaminszenzitív dystonia)
Sebészi	Thalamotomia Mély agyi stimuláció (generalizált dystonia) Neurovascularis dekompresszió (hemifacialis spasmus)
Botulinum toxin	A típusú toxin B típusú toxin
Egyéb, kiegészítő	Kontraktúrák kezelése Rögzítők alkalmazása Pszichoterápia

(Botox 92%, Dysport 92%). Hat betegnél fordult elő átmeneti izomgyengeség. Jelentős mellékhatást vagy szövődmenyt nem észleltünk. 1991 óta összesen 105 beteget kezeltünk. A terápiát 11 főnél függesztettük fel. Két esetben hatástalanság, két főnél mellékhatások, négy betegnél az együttműködés hiánya, három esetben pedig súlyos társbetegségek miatt kellett befejezni a botulinum toxin adását.

Megbeszélés

Vizsgálatunk eredményei azt igazolják, hogy a botulinum toxin injekció hatékony és biztonságos kezelés torticollis spastica, blepharospasmus és hemifacialis spasmus esetén. A betegek 92%-a javult, ami 55%-ban klinikailag is jelentős mértékű volt. Eredményeink megegyeznek a nemzetközi irodalmi adatokkal, ahol a botulinum toxin terápia 67–90%-os hatékonyságáról számolnak be [5, 6]. A Botox és a Dysport injekciók egyaránt A típusú botulinum toxint tartalmaznak, de a készítmények karakterisztikája eltérő. Emiatt Dysportból a Botox dózisának ötszörösét kell alkalmazni [7]. Ilyen arányban, más vizsgálatokhoz hasonlóan, mi sem találtunk különbséget a két szer hatékonysága között [7]. A botulinum toxin lehetséges szövődmenyei a nemkívánatos izomgyengeség, a szájszárazság, a nyelészavar, az influenzaszerű tünetek és az allergiás reakció kialakulása. Ezek aránya az irodalmi adatok alapján 1–4% [8]. Vizsgálatunkban a betegek 5%-ánál jelentkezett átmeneti izomgyengeség. Tizenhét év alatt csupán 11 betegnél kellett abbahagyni a kezelést. A felfüggesztés oka leggyakrabban az együttműködés hiánya vagy egyéb, a botulinum toxin kezeléstől független társbetegség megjelenése volt. Ezek alapján levonható az a következtetés, hogy a botulinum toxin kezelés hosszú távon is biztonságos.

A dystoniák kialakulásának az oka és patomechanizmusa nem ismert [9]. A botulinum toxin hatása tüneti. A toxin az anaerob *Clostridium botulinum* baktérium által termelt fehérje. A toxikus tulajdonságú proteinek

neurotoxinnak nevezik. Két láncból állnak, és térszerkezetük alapján hét típusba sorolhatók. Az A típus a leghatékonyabb, és ezt alkalmazzák a legszélesebb körben a gyógyításban is. Az izomba adott toxin irreverzibilisen kötődik a kolinerg idegvégződés membránjához, és endocytosissal a cytosolba jut. Itt lehasad az aktív könnyű lánc, ami blokkolja az acetil-kolin-tartalmú vesiculumok transzportját és membránfúzióját irányító enzimeket [10]. Ennek következtében gátolja az acetil-kolin felszabadulását a perifériás idegvégződésekből, ami izomgyengeség kialakulásához vezet. Idővel a neurotoxin által blokkolt idegvégződésben új kollaterálisok alakulnak ki. Ezek közvetítésével fokozatosan helyreáll az idegvégződés működése, és megszűnik az izomgyengeség [10]. A botulinum toxin hatása 2–7 nap után alakul ki, és 2–3 hónapig tart. Emiatt a kezelést háromhavonta ismételni kell.

A fokális dystoniák és a hemifacialis spasmus kezelése gyógyszerrel, műtéti úton, botulinum toxin injekcióval és egyéb, kiegészítő eljárásokkal történhet (3. táblázat). A gyógyszeres kezelés csupán a dystoniák kis hányadát alkotó levodopaérzékeny esetekben hatásos [11]. A többi formakörben nem eredményez lényeges javulást. A mély agyi stimuláció elsősorban a generalizált dystoniáknál alkalmazható. A microvascularis dekompressziós műtét a hemifacialis spasmus esetén kiváló eredménnyel végezhető, ha igazolható az ideg eredetű kompressziója [12].

A dystoniák krónikus betegségek, és élethosszig tartanak. A tünetek kezdetben átmenetiek, majd egyre gyakrabban visszatérnek és tartósan fennmaradhatnak. Akaratlan mozgások, kényszersértés, grimaszok, beszédzavar, táplálkozási nehézség, funkcionális látászavar és a végtagok használatának a zavarai jellemzik. Hatékony kezelés nélkül súlyos ízületi deformitások és mozgásszervi betegségek alakulhatnak ki. A betegek többsége nem tud dolgozni, képtelen ellátni a hétköznapi feladatokat. Emiatt sokszor izolálódnak a környezetüktől, ami további pszichés problémákat okoz. A botulinum toxin megszünteti vagy hatékonyan csökkenti a tüneteket a betegek többségénél. Ezáltal jelentősen javul az életminőségük [13, 14].

A botulinum toxin egyéb kórképek kezelésére is alkalmazható, mint az oromandibularis dystonia, a laryngealis görcs, az írásgörcs, a gyermekkori spasticus cerebralis paresis, a felnőttkori spasticitas esetei (stroke, sclerosis multiplex stb.), a tenziós fejfájások, a hónaljárok súlyos, más kezelésre nem reagáló hyperhidrosis [15]. Megfelelő támogatás esetén tovább szélesedhet velük a botulinum toxin alkalmazási területe.

Irodalom

- [1] *The Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group*: A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J. Neurol.*, 2000, 247, 787–792.
- [2] Geyer, H. L., Bressman, S. B.: The diagnosis of dystonia. *The Lancet Neurology*, 2006, 5, 780–790.

- [3] Scott, A. B.: Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 1981, 79, 734–770.
- [4] Bihari, K.: Treatment of blepharospasms with botulinum A toxin injections. *Orv. Hetil.*, 1988, 129, 67–68.
- [5] Kenney, C., Jankovic, J.: Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J. Neural. Transm.*, 2008, 115, 585–591.
- [6] Simpson, D. M., Blitzaer, A., Brashear, A. és mtsai: Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2008, 70, 1699–1706.
- [7] Bihari, K.: Safety, effectiveness, and duration of effect of BOTOX after switching from Dysport for blepharospasm, cervical dystonia, and hemifacial spasm. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2005, 21, 433–438.
- [8] Swope, D., Barbano, R.: Treatment recommendations and practical applications of botulinum toxin treatment of cervical dystonia. *Neurol. Clin.*, 2008, 26, 54–65.
- [9] Quartarone, A., Rizzo, V., Morgante, F.: Clinical features of dystonia: a pathophysiological revisitation. *Curr. Opin. Neurol.*, 2008, 21, 484–490.
- [10] Dressler, D., Saberi, F. A.: Botulinum toxin: mechanisms of action. *Eur. Neurol.*, 2005, 53, 3–9.
- [11] Balas, Y., Giladi, N.: Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options. *Eur. J. Neurol.*, 2004, 11, 361–370.
- [12] Barzó P., Vörös E., Klivényi P. és mtsai: Hemifacialis spasmus műtéti kezelésének eredménye MR-angiográfiával kimutatott microvascularis kompresszió esetén. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 953–956.
- [13] Skogseid, I. M., Malt, U. F., Roislien, J. és mtsai: Determinants and status of quality of life after long-term botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *Eur. J. Neurol.*, 2007, 14, 1129–1137.
- [14] Slawek, J., Friedman, A., Potulska, A. és mtsai: Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and the impact of botulinum toxin type A injections. *Funct. Neurol.*, 2007, 22, 95–100.
- [15] Jankovic, J., Briu, M.: Therapeutic uses of botulinum toxin. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 1186–1194.

(Hahn Katalin dr.,
Szombathely, Markusovszky utca 3., 9700
e-mail: hahnkati@freemail.hu)

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

A Magyar Pathologusok Társasága és a Nemzetközi Pathológiai Akadémia Magyar Divíziója pályázatot hirdet az idei *Ifjúsági Jellinek-díjra*.

Pályázhatnak főállású PhD-hallgatók vagy egyetemi hallgatók, akiknek 2008-ban elsőszerezős publikációja jelent meg nemzetközi folyóiratban. Jellinek professzor szellemi örökségéhez híven előnyben részesülnek az angiogenezis és angiológiai, kötőszöveti kutatások eredményeit tárgyaló munkák.

A pályázatnak tartalmaznia kell a publikáció egy példányát és a pályázó rövid életrajzát.

A pályázatokat a két társaság vezetősége bírálja el.

A pályázatok beküldési határideje: 2009. augusztus 30.

Cím:

Prof. Dr. Kádár Anna

Semmelweis Egyetem, II. Patológiai Intézet
1085 Budapest, Üllői út 93.

A pályázat nyertese a 2009. október 1–3. Sopronban megrendezendő osztrák–magyar közös kongresszuson 10 perces angol nyelvű előadás formájában ismerteti a publikált kutatás eredményeit.