

# Botulotoxin A v léčbě dystonie

MUDr. Lenka Hvizdošová, MUDr. Pavel Otruba, MBA, MUDr. Martin Nevrlý, Ph.D.,

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN

Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc

Botulotoxin A je v léčbě dystonie používán od konce osmdesátých let minulého století a představuje nejúčinnější metodu léčby fokální a segmentální dystonie. S úspěchem je ale používán i v léčbě dalších neurologických onemocnění, manifestujících se mimovolnými svalovými kontrakcemi či hypertonem. Práce uvádí souhrn aktuálních poznatků o dystonii – fenomenologii, patofyziologii, klinickém obrazu, klasifikaci a možnostech terapeutického využití botulotoxinu A se zaměřením na léčbu nejčastějších forem dystonie.

**Klíčová slova:** dystonie, botulotoxin A, cervikální dystonie.

## Botulinum toxin A in the treatment of dystonia

Botulinum toxin A has been used in the treatment of dystonia since the late 1980s and is the most effective method of treating focal and segmental dystonia, but has also been successfully used in the treatment of other neurological diseases manifesting with involuntary muscle contractions or muscular hypertonicity. The paper presents a summary of current knowledge about dystonia – phenomenology, pathophysiology, clinical picture, classification, and possibilities of therapeutic use of botulinum toxin A with a focus on the treatment of the most common forms of dystonia.

**Key words:** dystonia, botulinum toxin A, cervical dystonia.

## Dystonie: fenomén, patofyziologie a klasifikace

Dystonie je jednou z hyperkinetických extrapyramidových poruch a její současná definice (podle Albaneseho et al., 2013) je formulována takto: „**Dystonie je motorická porucha charakterizovaná trvalými nebo přerušovanými svalovými kontrakcemi, které způsobují abnormní, často repetitivní pohyby, postury nebo obojí. Dystonické pohyby mají typický vzorec, jsou stáčivého charakteru a mohou být tremulózní. Dystonie je často provokována nebo zhoršována volnými pohyby a spojená s nadměrnou svalovou aktivací.**“ (Albanese et al. 2013, český překlad autoři článku).

O objasnění patofyziologie dystonie se v posledních letech snaží autoři mnoha prací, nicméně přesný mechanismus vzniku této poruchy zůstává stále neznámý. Výsledky neuro-

fyziologických a zobrazovacích studií poukazují na významnou roli bazálních ganglií a thalamu v genezi dystonické dyskineze a také na význam funkčních abnormalit v premotorických a primárních senzomotorických kortikálních oblastech při vzniku fokálních dystonií (Nevrlý et al., 2018). Stále více studií přisuzuje důležitou roli při vzniku dystonie mozečku a jeho abnormálnímu zapojení do neuronálních sítí (Filip et al., 2013). Jedním z možných mechanismů vzniku se jeví i porucha senzomotorické integrace jak na kortikální, tak i subkortikální a možná i spinální úrovni CNS, která je interpretována jako důsledek neurotransmitterové poruchy (Desrochers et al., 2019). Neurofyziologické způsoby evaluace dystonie ukázaly poměrně vysoký počet abnormálních nálezů, které byly registrovány opakovaně a signalizovaly jednoznačně u dystonie přítomnost funkční poruchy motorického

aktu; tyto nálezy byly později potvrzeny pomocí funkční magnetické rezonance, a to zejména u pacientů léčených pro dystonii botulotoxinem A (Kaňovský et Rosales, 2011; Nevrlý et al., 2018). Proto je botulotoxin A považován u drtivé většiny dystonických onemocnění nejen za jedinečný lék první volby, ale i za nástroj exploračního tohoto onemocnění se zatím ne zcela objasněnou příčinou. Na základě výše uvedených skutečností byl vytvořen model dystonie jako čistě funkční poruchy, s abnormálním průběhem motorického aktu, který je způsoben pravděpodobně diskrétní neurochemickou poruchou (Comella, 2018).

Klinický obraz různých fenotypů dystonie je samozřejmě velmi pestrý. U **fixní dystonie** je abnormní postura prakticky konstantní, u **kinezigenní dystonie** se zvyrazňuje při pohybu pacienta, nejčastěji při chůzi nebo běhu. **Dystonický**

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Lenka Hvizdošová, lenka.hvizdosova@fnol.cz

Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(1): 21–26

Článek přijat redakcí: 22. 11. 2019

Článek přijat k publikaci: 21. 1. 2020

Tab. 1. Klasifikace dystonie (převzato z Albanese et al., 2013)

<b>1.</b>	<b>Dělení dle klinických charakteristik</b>
<b>a.</b>	<b>Věk v době vzniku</b>
i.	Rané dětství (do dvou let věku)
ii.	Dětství (3–12 let věku)
iii.	Adolescence (13–20 let věku)
iv.	Dospělost (21–40 let věku)
v.	Pozdní dospělost (nad 40 let věku)
<b>b.</b>	<b>Tělesná distribuce</b>
i.	Fokální – postižení pouze jedné, často velmi malé, části těla, nebo relativně malé svalové skupiny (blefarospasmus, spastická dysfonie, cervikální dystonie, písácká křeč apod.)
ii.	Segmentální – postižení dvou a více sousedících svalových segmentů (např. Meigeův syndrom – kraniocervikální dystonie)
iii.	Multifokální – postižení dvou nesousedících nebo vícero (sousedících nebo ne) svalových segmentů
iv.	Generalizovaná – postižení trupu a alespoň dvou dalších oblastí
v.	Hemidystonie – postižení vícero oblastí pouze na jedné polovině těla
<b>c.</b>	<b>Dynamika</b>
i.	Průběh onemocnění 1. Stacionární 2. Progredující
ii.	Variabilita příznaků 1. Trvalé 2. Vázané na činnost 3. Diurnální 4. Paroxysmální
<b>d.</b>	<b>Asociace s dalšími poruchami hybnosti</b>
i.	Izolovaná dystonie
ii.	Kombinovaná dystonie
<b>e.</b>	<b>Přítomnost dalších neurologických příznaků</b>
<b>2.</b>	<b>Dělení dle etiologie</b>
<b>a.</b>	<b>Hereditární</b>
i.	Autosomálně dominantní
ii.	Autosomálně recesivní
iii.	X-vázaná dědičnost
iv.	Mitochondriální
<b>b.</b>	<b>Získané</b>
i.	Perinatální mozkové poškození (dětská mozková obrna)
ii.	Infekce
iii.	Polékové
iv.	Toxické
v.	Vaskulární
vi.	Novotvary
vii.	Traumata mozku
viii.	Funkční poruchy
<b>c.</b>	<b>Idiopatické</b>
i.	Sporadické
ii.	Familiární

**myoklonus** je kombinací dystonické kontrakce a rychlých, trhavých svalových stahů připomínajících myoklonus. U tremulózních forem dystonie rozlišujeme dva typy třesu: **dystonický třes**, který se objevuje na části těla postižené dystonií (např. třes hlavy u cervikální dystonie), a **třes asociovaný s dystonií** (TAWD – „tremor associated with dystonia“), který se objevuje na jiné, vzdálené části těla nepostižené dystonií (Hvizdošová et al., in press). Další kategorií je tzv. **task-specific dystonie**, neboli na úkol vázaná dystonie, například ve formě písáckého

třesu. **Paroxysmální dystonie** je polymorfní dystonická dyskineze, většinou segmentálního nebo generalizovaného charakteru, která se objevuje na několik sekund nebo minut ve specifické situaci (například po cvičení); paroxysmální dystonie jsou řazeny do širší skupiny paroxysmálních dyskinezí, jejichž společným patofyziologickým podkladem je kanálopatie, synaptopatie nebo transportopatie, nejčastěji se týkající metabolismu a pohybu Ca<sup>2+</sup>, ale i jiných iontů (Erro et al., 2017). Zvláštním typem relativně časté získané dystonie je **dystonie navozená**

**léky**. Rozlišujeme **akutní dystonickou reakci** po podání např. typických či atypických neuroleptik, betablokátorů, triptanů, antiemetik s centrálním působením, či jiných látek v důsledku akutní blokády neurotransmiterových receptorů; a **tardivní dyskineze** jako následek dlouhodobého užívání některých léků (např. typických/atypických antipsychotik), často i s mnohaletým odstupem po ukončení terapie.

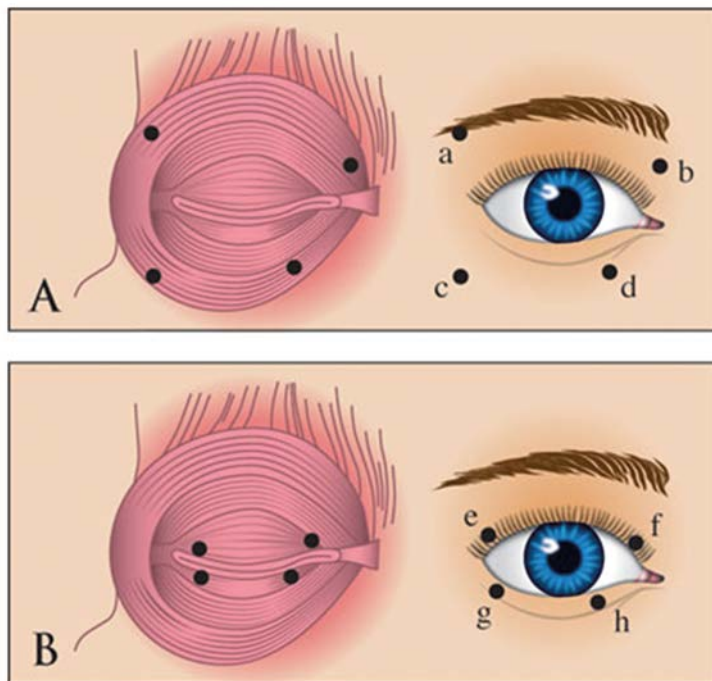
**Klasifikace** dle doporučeného konsenzu Albaneseho et al. z roku 2013 člení dystonie podle dvou základních parametrů: klinických charakteristik a etiologie. **Klinické charakteristiky** zahrnují věk v době vzniku příznaků, tělesnou distribuci příznaků, dynamiku klinických příznaků, asociaci s dalšími poruchami hybnosti a přítomnost dalších neurologických příznaků. Dle **etiologie** pak v případě absence zjevné související patologie centrálního nervového systému (ať už degenerativní nebo strukturální léze) dystonie dělíme na idiopatické, hereditární a získané ze známých příčin (tabulka 1). Detailní přehled dalších, minulých i současných, klasifikačních systémů dystonie je možno najít v recentních specializovaných monografiích (Kaňovský et al., 2015; Dressler et al., 2018).

## Botulotoxin A v léčbě dystonie

Botulotoxin A (BoNT-A) je v léčbě dystonie sice používán od konce osmdesátých let minulého století a od začátku let devadesátých byl registrován a používán rutinně ve většině evropských zemí, ale jeho použití se stále omezuje na léčbu fokálních dystonií (blefarospazmu, cervikální dystonie, spastické dysfonie, končetinové dystonie) a některých segmentálních dystonií (oromandibulární dystonie, oromandibulolinguální dystonie, Meigeův syndrom). Použití botulotoxinu A v léčbě generalizované dystonie sice bylo zkoušeno, ale bez velkého úspěchu, riziko postranních účinků při velmi vysokých dávkách preparátu použitého léku bylo obtížně přijatelné. Se zavedením hluboké mozkové stimulace globus pallidus internus jako léčby první volby u generalizované dystonie bylo od použití botulotoxinu A v této indikaci upuštěno.

Botulotoxin A je jedním ze sedmi sérotypů botulotoxinu (A–G) produkovaného skupinou gram-pozitivních sporulujících anaerobních tyčinkovitých bakterií *Clostridium botulinum* (typu I–IV). V České republice jsou v klinické praxi dostupné pouze sérotypy A a B. Botulotoxin A pro

Obr. 1. Blefarospasmus – nejčastější místa aplikace při léčbě botulotoxinem A (převzato z medscape.org)



A – aplikace do m. orbitalis oculi; B – pretarsální aplikace

léčbu dystonie a ostatních neurologických poruch je u nás dostupný ve formě třech komerčně vyráběných preparátů: **abobotulinumtoxin A** (Dysport®, Ipsen), **onabotulinumtoxin A** (Botox®, Allergan) a **incobotulinumtoxin A** (Xeomin®, Merz). Botulotoxin B je dostupný ve formě preparátu **rimabotulinumtoxin B** (Neurobloc®, Sloan Pharma S.à.r.l.). Jedná se o odlišné léky, které mají rozdílné vlastnosti, antigenní profil i biologickou potenci a při dávkování je třeba se řídit doporučeními platnými pro každý preparát v dané indikaci (Brin et al., 2014).

Botulotoxin je endopeptidáza, složená z lehkého a těžkého řetězce, které jsou navzájem spojeny disulfidovým můstkem. Při terapeutickém použití dochází po aplikaci do svalu nebo podkožně k tomu, že těžký řetězec se váže na axonální membránu a mechanismem endocytózy je internalizován do cytoplazmy. Při internalizaci se vytvoří cytoplazmatická vezikula, obsahující molekuly botulotoxinu a enzym ATP-ázu, která zde těžký řetězec (HC) a lehký řetězec (LC) od sebe navzájem oddělí. Následně dojde k tzv. translokaci (prostu) LC přes membránu vezikuly do cytosolu. Tady se potom uvolněný LC konečně stává „toxickým“; podstata jeho toxicity spočívá v tom, že narušuje („stříhá“) na specifických místech proteiny vazebného komplexu SNARE, za pomoci kterých jsou acetylcholinové vezikuly „přitahovány“ k presynaptické membráně, aby

mohlo dojít k jejich vzájemné fúzi. Botulotoxin A, C a E „stříhají“ **SNAP-25** (synaptosomal nerve-associated protein of 25 kDa), botulotoxin B, F a G „stříhají“ **synaptobrevin** (VAMP), botulotoxin C „stříhá“ také **syntaxin** (SYX). Rozrušením tohoto komplexu je zabráněno exocytóze acetylcholinu do synaptické štěrbině, a tím jeho dalšímu působení na acetylcholinových receptorech nervosvalové ploténky. Tato blokáda je ireverzibilní pouze ve smyslu molekulárním, neboť axon je schopen mechanismem pučení („axonal sprouting“) již za 48 hodin po blokadě začít obnovovat přenos tvorbou nových „výhonků“ axonálního zakončení; přenos je kompletně obnoven za 10–12 týdnů. Klinickým výsledkem této molekulární kaskády je částečná nebo kompletní paralýza svalu, rozvíjející se 5–7 dnů po aplikaci. Mimo tento paralytický efekt účinkem botulotoxinu na cholinergních synapsích působí botulotoxin i na muskarinových synapsích což rezultuje v rozvoji autonomních příznaků, jako je omezení tvorby slin, potu či snížená reaktivita zornic.

Kromě tohoto periferního efektu má botulotoxin pravděpodobně i efekt centrální. Patrně díky mechanismu retrográdního axonálního transportu je schopen dosáhnout příslušného míšního segmentu, šířit se prostředím šedé hmoty předních a zadních rohů míšních na opačnou stranu, a to mechanismem zvaným „**transcytóza**“. Následně je transportován ne-

urálními cestami do svalů opačné poloviny těla, kde je opět schopen způsobit blokádu uvolnění acetylcholinu (Koizumi et al., 2014). Další ze studovaných centrálních efektů je započat paralýzou intrafasálních vláken, která způsobí změnu propriocepce a její modulace v senzomotorickém kortexu; toto následně působí změnu aktivace řady struktur v celé senzomotorické síti (Kaňovský, 2002; Opatovský et al., 2012; Nevrlý et al., 2018).

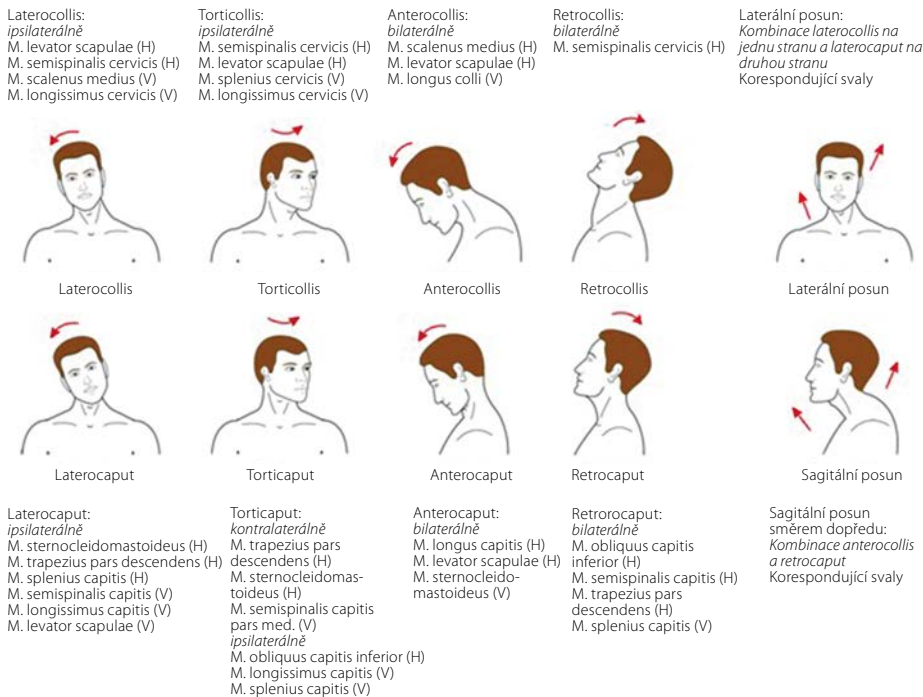
**Kontraindikacemi** léčby botulotoxinem jsou hlavně poruchy nervosvalového přenosu (myastenia gravis, Lambert-Eatonův syndrom apod.), alergická reakce po podání botulotoxinu v anamnéze, těhotenství, kojení a pak všeobecné kontraindikace intramuskulárního podání léčiva, jako jsou poruchy koagulace, závažnější kožní onemocnění či lokální zánět v místě aplikace apod. (Dressler et al., 2018).

**Nežádoucí účinky** terapie se objevují hlavně při nadměrné dávce botulotoxinu a projevují se jako přílišná svalová slabost v místě aplikace, např. u cervikální dystonie může dojít kvůli oslabení šíjových svalů k přepadávání hlavy do anteflexe, při aplikaci do musculus sternocleidomastoideus nebo musculi scaleni k poruchám polykání; u blefarospazmu k poklesu víčka nebo ústního koutku či přechodné diplopii. Nelze se samozřejmě vyhnout zřídka lokálním vedlejším účinkům samotné aplikace (bolest v místě vpichu, lokální otok či drobný hematom).

Ne u všech pacientů lze dosáhnout dostatečného terapeutického efektu botulotoxinu i přes využití navigované (ultrazvukem či EMG přístrojem) aplikace toxinu či navyšování do maximálních dávek. U těchto pacientů popisujeme **primární** (rezistence k léčbě již od počátku terapie) a **sekundární** (rezistence po určité době účinné léčby) **neúčinnost terapie**. Je způsobená přítomností neutralizačních protilátek, jejichž hladinu v séru je možno laboratorně testovat. V klinické praxi se ale ke stanovení odpovědávosti na terapii botulotoxinem častěji používá jednostranná aplikace malé dávky botulotoxinu do musculus frontalis, která v případě zachované odpovědávosti vede k oslabení a asymetrii s poklesem obočí na straně aplikace.

Jak již bylo zmíněno dříve, botulotoxin A je používán v léčbě hlavně fokální a segmentální dystonie. Pro úplnost tedy uvádíme přehled nejčastějších forem fokální a segmentální dystonie, u kterých je v dnešní době botulotoxin A lékem první volby.

**Obr. 2.** Klinické obrazy cervikální dystonie dle COL-CAP konceptu spolu s daným svalovým vzorcem (převzato z Jost a Tatu, 2015)



H – hlavní sval; V – vedlejší sval

## Fokální dystonie

### Idiopatický blefarospasmus

Idiopatický blefarospasmus představuje nejčastější typ fokální kraniální dystonie. Postižen je primárně *m. orbicularis oculi*, s progresí onemocnění ale mohou být do dystonické dyskinézy zapojeny i další svaly v horní části obličeje. Prvním příznakem bývá zvýšená frekvence mrkání, pocit cizího tělesa v oku, postupně se rozvíjí silnější sevření obou víček, nejprve jenom v krátkých periodách, které se postupně prodlužují, u déletrvajících onemocnění může docházet až ke stavům tzv. funkční slepoty. Potíže jsou akcentovány expozicí ostrému světlu, větru, sledováním televize, u pokročilých forem i čtením. Pacienti často používají senzorký trik (geste antagoniste), kterým dokážou dyskinézu přechodně potlačit. Diferenciálně diagnosticky je nutno myslet na tzv. **reaktivní blefarospasmus** při afekcích oka, proto je detailní oční vyšetření nezbytnou nutností při stanovování diagnózy. Tíži blefarospazmu kvantifikujeme za použití různých klinických škál, nejčastěji používanou je škála, kterou vypracoval Jankovic (Jankovic et Orman, 1987). Tato stupnice zahrnuje dvě dílčí stupnice, které měří intenzitu a frekvenci spazmů očních víček na pětibodové stupnici.

Rozlišujeme formu **periorbitální** (postihuje pouze periorbitální část *m. orbicularis oculi*)

a **pretarsální** (s doprovodným pretarsálním postižením). V terapii má nezastupitelné místo lokální aplikace botulotoxinu A ve standardním schématu (obrázek 1), eventuálně doplněna o pretarsální aplikaci u blefarospazmu s výraznou pretarsální složkou. Mezi možné nežádoucí účinky patří pokles víčka, exoftalmus a epifora, které se mohou objevovat hlavně v případě zmínované pretarsální aplikace, proto léčba patří do rukou specialistů v daném oboru.

### Cervikální dystonie

Cervikální dystonie (CD), neboli spastická torticollis, je nejčastějším typem fokální dystonie. Prevalence onemocnění se odhaduje na 4,98/100 000 obyvatel, obě pohlaví jsou postihována ve stejné míře (Steeves et al., 2012). Onemocnění může začít v kterémkoliv věku, nejčastěji ale ve věku mezi čtyřiceti a šedesáti lety.

Svalová distribuce dystonického postižení je velice variabilní, mezi nejčastěji postižené svaly patří musculus sternocleidomastoideus, splenius capitis, trapezius, semispinalis capitis a semispinalis cervicis, levator scapulae a muscoli scaleni. Méně často bývají postižené drobné svaly kraniocervikálního přechodu. Výsledný tzv. svalový vzorec pak utváří čtyři základní klinické obrazy, které se můžou v různé míře kombinovat: **torticollis** – rotace hlavy v sagitální rovině doprava nebo doleva; **laterocollis** – úklon hlavy k rameni

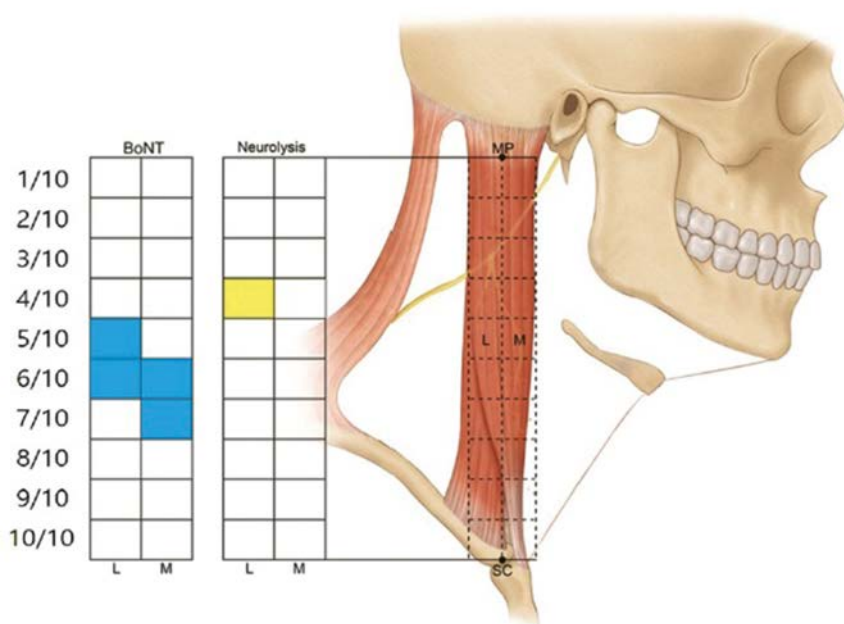
doprava nebo doleva; **anterocollis** – předklon hlavy a její přitahování ke hrudníku; **retrocollis** – záklon hlavy. K těmto základním klinickým obrazům se pak může přidat tzv. **bajonetové postavení hlavy** (neboli sagitální/laterální posun), kdy dochází k stranovému nebo předozadnímu posunu osy obličeje od osy trupu.

Jedním z přístupů k hodnocení CD je použití tzv. COL-CAP konceptu, který poprvé představil Reichel et al. v roce 2014, a jeho terapeutickému využití se blíže věnuje ve své práci Finsterer (Finsterer et al., 2015). Je založen na skutečnosti, že určité dystonické svaly jsou odpovědné za abnormální postavení výlučně krční páteře (typ „collum“) a jiné za abnormální postavení výlučně hlavy (typ „caput“). Podle tohoto konceptu lze rozlišit 11 subtypů CD (torticollis, torticaput, laterocollis, laterocaput, retrocollis, retrocaput, anterocollis, anterocaput, laterální posun, sagitální posun směrem dozadu, sagitální posun směrem dopředu) (obrázek 2). Ve většině případů se CD projevuje jako kombinace těchto 11 subtypů, přičemž obvykle jeden převládá.

CD bývá často doprovázená třesem, a to ve formě **dystonického třesu** hlavy (většinou charakteru ne-ne, méně často i ano-ano), či **třesu asociovaného s dystonií** (TAWD – Tremor Associated With Dystonia), který se objevuje na části těla nepostižené dystonií, nejčastěji na horních končetinách ve formě statického nebo klidového třesu rukou o variabilní frekvenci. Velmi zřídka se může manifestovat i jako **dystonický myoklonus**. U **kinezigenních forem** CD se abnormální postura akcentuje při chůzi.

První příznaky v podobě bolesti, pocitu ztuhlosti v krční oblasti, bývají často zaměňovány za vertebrogenní potíže. Postupně však dochází k rozvoji stáčení hlavy do abnormální polohy, často akcentované psychickým vypětím, stresem, které je pouze částečně vůlí potlačitelné. Diagnosticky přínosná je přítomnost **geste antagoniste**, tedy senzorkého triku, kterým pacient dokáže projevy dystonie tlumit. V diagnostice a následně i cílené léčbě se mimo klinického obrazu využívá i polymyografické vyšetření, které napomáhá zacílit léčbu hlavně u komplikovanějších svalových vzorců. Lékem volby je lokální intramuskulární aplikace botulotoxinu A dle svalového vzorce. Konkrétní místo aplikace si ověřujeme pomocí EMG nebo ultrazvuku, pro větší svaly, jako například

**Obr. 3.** Doporučená místa aplikace botulotoxinu A do m. sternocleidomastoideus s ohledem na množství nervosvalových zakončení k dosažení nejlepšího efektu terapie (převzato z Yi et al., 2019)



Místa, kde je pravděpodobnost nejúčinnější aplikace botulotoxinu, jsou zobrazena v levém panelu modrou barvou (5/10–6/10 laterálně a 6/10–8/10 mediálně). Místa, kde chemická neurolyza alkoholem a fenolem bude pravděpodobně nejúčinnější, jsou uvedena ve středním panelu žlutou barvou (4/10–5/10 mediálně i laterálně) L – laterálně; M – mediálně; MP – processus mastoideus; SC – sternoklavikulární kloub

m. sternocleidomastoideus, je optimální místo aplikace určeno i distribucí nervosvalových zakončení (obrázek 3) (Yi et al., 2019). Tíži onemocnění a efekt terapie sledujeme pomocí různých klinických škál, v praxi nejčastěji používanými jsou TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) či modifikována Tsuiho škála (Consky et Lang, 1994; Consky et al., 1990; Tsui et al., 1986; Poewe et al., 1998).

## Profesionální křeče

Jedná se o tzv. „task-specific“ dystonie, tedy na konkrétní činnost vázané dystonie, manifestující se při pravidelně prováděném specifickém pohybu, většinou v rámci pacientova povolání. Nejčastější z této skupiny je **grafospasmus** neboli písácká křeč, kdy na ruce, kterou pacient píše, dochází nejprve k rozvoji dyskomfortu v průběhu psaní, pozvolna se horší pacientovo písmo až nakonec dochází k rozvoji dystonického postavení ruky při psaní. Pacienti se často naučí psát druhostrannou končetinou, ale u části

pacientů se grafospasmus po určité době začne projevovat i zde. Dalším typem profesionálních křečí jsou **fokální dystonie hudebníků**, které postihují hráče na klávesové, žestové, dřevěné dechové, strunové či bicí nástroje. Vyskytují se ale i u řady dalších povolání, které vyžadují vysoce koordinovanou manuální činnost, např. u hodinářů, zámečníků nebo i u určitých typů profesionálních sportovců. Pro pacienta jsou profesionální křeče samozřejmě velice sociálně invalidizující, protože ve většině případů nutí pacienta měnit zaměstnání. Přesný mechanismus vzniku dosud nebyl popsán, usuzuje se ale, že jedním ze spouštěcích faktorů může být „přetřevání“ dané svalové skupiny při vysoce specializovaném pohybu.

Léčba profesionálních křečí je svízelná vzhledem na často komplikovaný svalový vzorec a postižení převážně drobných svalů. Aplikace botulotoxinu má zde nezastupitelné místo, zásadně je ale prováděná pod kontrolou EMG nebo ultrazvuku.

## Spastická dysfonie

Spastická dysfonie neboli laryngeální dystonie je vázaná na řeč, často pouze ve specifických polohách hlasu, a může se objevovat jak u hlasových profesionálů, tak běžných občanů, v každém případě ale výrazně komplikuje schopnost komunikace. Rozlišujeme dvě základní formy: **adduktorová spastická dysfonie**, při které dochází k postižení m. thyroarytenoideus, hlasový projev je chraplavý, násilný, často doprovázen třesem hlasu; a **abduktorová spastická dysfonie** s oboustranným postižením m. crycoarythoideus, při které je hlas slabý, šeptavý či dochází až k úplné afonii. Smíšené formy adduktorovo-abduktorové spastické dysfonie jsou vzácné. Diagnóza je založena na typickém klinickém obrazu a podpořena laryngoskopickým vyšetřením. Metodou volby je opět lokální aplikace botulotoxinu A, transkutánně, zásadně vždy pod EMG kontrolou, případně i pod laryngoskopickou kontrolou.

## Segmentální dystonie

Při segmentální dystonii dochází k postižení více než jedné svalové oblasti. Nejčastější je **Meigeův syndrom**, kde dochází k postižení svalstva obličeje, jazyka, žvýkacích svalů, svalů krku a eventuálně i pažních pletenců. Výsledný klinický obraz je tedy velice variabilní. Léčba se neliší od léčby izolovaných fokálních dystonií, tedy lokální aplikace botulotoxinu A, avšak je nutné dbát na celkovou aplikovanou dávku vzhledem k většímu počtu aplikovaných svalů.

## Závěr

Botulotoxin A má v léčbě dystonie nezastupitelné místo. Základem úspěšné léčby je správná diagnostika dané hyperkineze, stanovení konkrétního svalového vzorce zodpovědného za daný klinický obraz a cílená aplikace účinné látky do dystonických svalů, nejlépe pod EMG nebo ultrasonografickou kontrolou. Při dodržování těchto zásad se jedná o léčbu bezpečnou a účinnou, která vede k výraznému zlepšení kvality života pacientů.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892).

## LITERATURA

- Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013; 28(7): 863–873.
- Brin MF, James Ch, Maltman J. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. *Biologics: Targets and Therapy* 2014; 8: 227–241.
- Comella CL. Dystonia: Then and now. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 46(Suppl 1): S66–S69.
- Consky ES, Basinski A, Belle L, Ranawaya R, Lang AE. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability. *Neurology* 1990; 40(Suppl 1): 445.
- Consky ES, Lang AE. Clinical assessment of patients with

- cervical dystonia. *Therapy with botulinum toxin* 1994: 211–237.
- Desrochers P, Brunfeldt A, Sidiropoulos C, Kagerer F. Sensorimotor control in dystonia. *Brain Sci* 2019; 9(4): 79.
- Dressler D, Altenmüller E, Krauss JK. *Treatment of dystonia*. Cambridge: Cambridge University Press 2018: 20–26, 128–132.
- Erro R, Bhatia KP, Espay AJ, Striano P. The epileptic and nonepileptic spectrum of paroxysmal dyskinesias: Channelo-

## HLAVNÍ TÉMA

### BOTULOTOXIN A V LÉČBĚ DYSTONIE

pathies, synaptopathies, and transportopathies. *Mov Disord* 2017; 32(3): 310–318.

9. Filip P, Lungu OV, Bareš M. Dystonia and the cerebellum: a new field of interest in movement disorders? *Clin Neurophysiol* 2013; 124(7): 1269–1276.

10. Finsterer J, Maeztu C, Revuelta GJ, Reichel G, Truong D. Collum-caput (COL-CAP) concept for conceptual anterocollis, anterocaput, and forward sagittal shift. *J Neurol Sci* 2015; 355(1–2): 37–43.

11. Hvizdošová L, Nevrlý M, Otruba P, Hlušík P, Kaňovský P, Zapletalová J. The Prevalence of Dystonic Tremor and Tremor Associated with Dystonia in Patients with Cervical Dystonia. *Scientific Reports* 2020; in press.

12. Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1987; 37(4): 616–23.

13. Jost WH, Tatu L. Selection of Muscles for Botulinum Toxin Injections in Cervical Dystonia. *Mov Disord Clin Pract* 2015; 2(3): 224–226.

14. Kaňovský P. Dystonia: a disorder of motor programming

or motor execution? *Mov Disord* 2002; 17(6): 1143–7.

15. Kaňovský P, Bhatia KP, Rosales RL. Dystonia and dystonic syndromes. *Wien: Springer* 2015: 49–60.

16. Kaňovský P, Rosales RL. Debunking the pathophysiological puzzle of dystonia – with special reference to botulinum toxin therapy. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(Suppl 1): S11–4.

17. Koizumi H, Goto S, Okita S, Morigaki R, Akaike N, Torii Y, Harakawa T, Ginnaga A, Kaji R. Spinal Central Effects of Peripherally Applied Botulinum Neurotoxin A in Comparison between Its Subtypes A1 and A2. *Front Neurol* 2014; 5: 98.

18. Lee K, Gu S, Jin L, Le TTN, Cheng LW, Strotmeier J, Kruegel AM, Yao G, Perry K, Rummel A, Jin R. Structure of a bimodular botulinum neurotoxin complex provides insights into its oral toxicity. *PLoS Pathog* 2013; 9(10): e1003690.

19. Nevrlý M, Hlušík P, Hok P, Otruba P, Tüdös Z, Kaňovský P. Changes in sensorimotor network activation after botulinum toxin type A injections in patients with cervical dystonia: a functional MRI study. *Exp Brain Res* 2018; 236(10): 2627–2637.

20. Opavský R, Hlušík P, Otruba P, Kaňovský P. Somatosensory cortical activation in cervical dystonia and its modu-

lation with botulinum toxin: an fMRI study. *Int J Neurosci* 2012; 122(1): 45–52.

21. Poewe W, Deuschl G, Nebe A, Feifel E, Wissel J, Benecke R, Kessler KR, Ceballos-Baumann AO, Ohly A, Oertel W, König G. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport®. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 13–17.

22. Schneider SA, Bhatia KP. Secondary Dystonia-Clinical Clues and Syndromic Associations. *J Mov Disord* 2009; 2(2): 58–63.

23. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systemic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012; 27(14): 1789–96.

24. Tsui JC, Stoessl AJ, Eisen A, Calne S, Calne D. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986; 328: 245–247.

25. Yi KH, Choi YJ, Cong L, Lee KL, Hu KS, Kim HJ. Effective botulinum toxin injection guide for treatment of cervical dystonia. *Clin Anat* 2019. Epub ahead of print.

# CENA ARNOLDA PICKA

za nejlepší sdělení z praxe publikované v časopise **Neurologie pro praxi**



Redakční rada časopisu *Neurologie pro praxi* vyhlásila soutěž o nejlepší prakticky orientovanou práci nebo příspěvek z praxe (kazuistiku, videokazuistiku) publikovaný v roce 2020 na stránkách časopisu *Neurologie pro praxi*.

Všechny práce publikované v časopise *Neurologie pro praxi* v roce 2020 budou do soutěže zahrnuty automaticky.

Práce vyhodnotí redakční rada, která tajným hlasováním rozhodne o vítězné publikaci.

Cena Arnolda Picka za rok 2020 bude předána na **18. sympoziu praktické neurologie** (Brno, 3.–4. června 2021)