

## Botulinum toxin kezelés spasticus cereбрalis paresisben

**Dr. Herczegfalvi Ágnes**

MRE Bethesda Gyermekkorház Neurológia osztály

A normális ízületi mozgás az agonista és antagonisták izmok koordinációját és egyensúlyát igényli. Ha az ellentétes izmokban, amelyek az ízületeket mozgatják, különböző tónus vagy spasticitás áll elő, akkor az agonista izomban rövidülés, azaz kontraktúra alakul ki.

A kontraktúra mindig a megrövidült tartományban észlelhető. Az agonista izom megrövidülésének eredményeként longitudinális növekedésük elmarad, és ugyanakkor az antagonisták izmok elgyengülnek és megnyúlnak.

Cereбрalis paresisben (CP) a legfőbb cél az izomműködés egyensúlyának helyreállítása. Ennek egyik lehetséges módja botulinum toxin adása, amely jelenleg az egyik leghatásosabb szer a CP kezelésében. Hatását lokálisan, az izomban fejti ki az izom elgyengítését okozva. Gyakorlatilag nincs mellékhatása és a betegek nagy részénél a mozgások és mozgásteljesítmények jelentős javulásáról számolnak be az eddig megjelent közlemények is.

A botulinum toxin több mint 100 éve ismert a gyakran halálos ételmérgezés, a botulizmus okaként. A botulin toxin az anaerob Gram pozitív spóráképző baktérium, a Clostridium Botulinum termeli. Hét különböző toxinja ismert: A, B, C, D, E, F, G, – közülük a klinikai gyakorlatban az „A” típusú alkalmazzák. A toxin komplex formában nyerhető, a neurotoxin mellett egyéb társfehérjéket is tartalmaz.

*Hatásmechanizmusát* in vitro és in vivo tesztrendszerekben demonstrálták. A botulinum toxin 150 kDa molekulásúlyú, heterodimer molekula, amely egy nehéz és egy könnyű láncból áll. A nehéz lánc, amely 100 kDa molekulásúlyú, diszulfid hidakkal kapcsolódik a könnyű lánchoz. A nehéz lánc az idegvégződésekhez kötődésért felelős. 1. A neurotoxin a perifériás cholinerg szinapszisokon hat, gátolva a neurotranszmitter acetil-kolin felszabadulását. 2. Csak a könnyű lánc kerül a sejtplazmába. Ez az internalizáció és endocytosis. Amikor a könnyű lánc a sejtplazmába kerül, ott gátolja az „A” típusú neurotoxin specifikus célfehérjéjének a synaptosoma asszociált proteinnek (SNAP-25kDa) proteolitikus hatását. Ez a fehérje végzi az acetil-kolin tartalmú vesicula összekapcsolását az idegvégződés sejtthártyájával. 3. végső lépésként megakadályozza a neurotransmitter acetil-kolin felszabadulását. Ha ez a gátlás kellő mértékű, a beidegzett izom nem tud többé összehuzódni. Ezt a folyamatot hívják kémiai denervációnak, mivel az inaktív idegvégződés degenerálódik. 4.- az izom akkor húzódik újra össze, amikor idővel újabb véglemezek képződnek.

*Klinikai alkalmazása:* 1973-ban Scott és mtsai számoltak be először a botulinum toxin „A” típusának terápiás alkalmazásáról a strabizmus kezelésében. A kezdeti sikere-

ken felbuzdulva kezdték alkalmazni egyéb mozgászavarokban, mint pl. spasticitásban, focalis dystoniákban, és blepharospasmusban. Azóta indikációs területe kiszélesedett. Jó eredményeket értek el a többi focalis dystonia kezelésében, mint a hemifacialis spasmus, spasticus torticollis, laryngealis dystonia, oromandibularis dystonia, stb.

Az 1990-es évekig gyermekkori alkalmazásáról csak kevés közlemény számolt be. 1993-ban orthopaediai szaklapban ismertettek 27 spasticus cereberalis paresisben szenvedő beteget, akiknél jó eredményeket értek el botulinum toxin kezeléssel. Azóta már nagy esetszámot összefoglaló tanulmányok a korábbiakhoz hasonlóan a lokális botulinum toxin adás pozitív hatásáról számoltak be.

*Botulinum toxin adásának indikációi cereberalis paresisben:* 1. spasticus izomzat. Ebben az esetben akkor várható kedvező eredmény, ha csak kevés izom érintett. 2. ízületi kontraktúra, amely ún. „dinamikus kontraktúra”. Ez azt jelenti, hogy az ízület passzívan mozgatható, mozgásai még nem korlátozottak jelentősen, így a botulinum toxin adás után megfelelő torna mellett várható az állapot javulása. Fixált, rögzült kontraktúra esetében a botulinum toxin adásának eredményessége kérdéses. 3. az életkor, ami szintén nagyon fontos, ugyanis a 2-6 éves kor között a legdinamikusabb a mozgásfejlődés. Így ebben az életszakaszban alkalmazott kezeléstől várható a legjobb eredmény.

*Botulinum toxin adásának javasolt dózisa:* általában 2-6 U/tskg im. Hemi-paresisben 4 U/tskg, diplegiában 6 U/tskg. Az inj. beadását csak megfelelő gyakorlattal rendelkező szakember végezheti.

A maximális beadható adag 50 U/izom/alkalom. Tehát egy-egy kezelés során legfeljebb 300 U botulinum toxint lehet beadni. Magyarországon a gyógyszerforgalomban Botox ill. Dysport injekciók kaphatók, a botulinum toxin liofilizált formában, a Dyport pedig oldat formájában.

*Javulás:* a toxin lokális beadását követően kb. 1-2 hét múlva várható, és hatása kb. 3-4 hónapig tart.

A botulinum toxin kezelést ki lehet egészíteni a cereberalis paresisben alkalmazott egyéb konvencionális terápiákkal.

Sebészi beavatkozást a botulinum toxin adása után sem lehet mindig elkerülni, de a műtét időpontja későbbi, optimálisabb életkorra tolható ki, pl. 6-12 éves korra, amikor már sokkal kisebb kockázattal végezhető el, és kevesebb megterhelést jelent a beteg számára.

Magyarországon 1993 óta van lehetőség gyermekeknél botulinum toxin kezelésre. Közel 20 beteg kezelése és állapotának több éves követése során leszűrt tapasztalataink azt mutatják, hogy cereberalis paresisben a lokálisan adott botulinum toxin jelentős javulást eredményezett. A gyermekek közel 50%a megtanult járni és néhány esetben műtéti beavatkozásra sem volt szükség. A mozgásfejlődés jelentősen befolyásolta mentális fejlődésüket is.

### **Irodalomjegyzék**

1. Terence S. Edgar: Clinical Utility of Botulinum Toxin in the Treatment of Cerebral Palsy: Comprehensive Review. *J Child Neurol* 2001;16:37-46
2. H. K. Graham, K. R. Aoki, I. Autti-Rämö, R. N. Boyd, M. R. Delgado, D. J. Gaebler-Spira, M. E. Gormley Jr, B. M. Guyer, F. Heinen, A. F. Holton, D. Matthews, G. Molenaers, F. Motta, P. J. Garcia Ruiz, J. Wissel: Recommendations

for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait and Posture* 2000;11: 67-69

3. L. A. Koman, A. Brashear, S. Rosenfeld, H. Chambers, B. Russmann, M. Rang, L. Root, E. Ferrari, J. G. de YebenesProus, B. P. Smith, C. Turkel, J. M. Walcott, P. T. Molloy: Botulinum Toxin Type A Neuromuscular Blockade in the Treatment of Equinus Foot Deformity in Cerebral Palsy: A Multicenter, Open-Label Clinical Trial. *Pediatrics* 2001;Vol.108 No. 5:1062-1071
4. J. Kirschner, S. Berweck, V. Mall, R. Korinthenberg, F. Heinen: Botulinum toxin treatment in cerebral palsy: evidence for a new treatment option. *J Neurol* 2001; 248 [Suppl 1]:1/28-1/30
5. P. Hambleton: Clostridium botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *J. Neurology* 1991; March 25; 16-20
6. R. Tim, J. M. Massey: Botulinum toxin therapy for neurologic disorders. *Postgraduate Medicine* 1992; Vol 9: No 6; 327-334
7. D.Dressler: Botulinum toxin therapy. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 2000; pp:3-36; 100-103.  
ent of neonatal sepsis. *Pediatrics* 99: e2. 1997.