

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

VLIV APLIKACE BOTULOTOXINU

NA SPASTICITU SVALU

MAGISTERSKÁ PRÁCE

ALENA TINTĚROVÁ

VEDOUcí PRÁCE: MUDR. JOSEF KRAUS CSc.

PRAHA 2007

BIBLIOGRAFICKÁ IDENTIFIKACE

Jméno a příjmení autora: Alena Tintěrová

Název diplomové práce: Vliv aplikace botulotoxinu na spasticitu svalu

Pracoviště: Klinika dětské neurologie Fakultní nemocnice v Motole

Vedoucí diplomové práce: MUDr. Josef Kraus Csc.

Rok obhajoby diplomové práce: 2007

Abstrakt: Práce se zabývá vlivem přírodního jedu botulotoxinu na spastické svaly. Přináší základní přehled poznatků k danému tématu a zpracovává vlastní zkušenost s léčbou spasticity u dětských pacientů s diagnózou dětské mozkové obrny pomocí botulotoxinu typu A.

Sledovány byly dvě skupiny pacientů. Skupina A (n=9) prošla kontrolním měřením před aplikací a po aplikaci. Skupina B (n=24) vyplnila a zaslala dotazníky GSA. Každý z pacientů vykazoval po aplikaci botulotoxinu pozitivní změny, tedy změny ve smyslu snížení spasticity.

Klíčová slova: botulotoxin, spasticita, sval

BIBLIOGRAFICKÁ IDENTIFIKACE V ANGLIČTINĚ

Author's first name and surname: Alena Tintěrová

Title of the master thesis: Effect of Botulinum toxin use in muscle spasticity

Department: Department of Paediatric Neurology Teaching Hospital in Motol

Supervisor: MUDr. Josef Kraus Csc.

The year of presentation: 2007

Abstract: This study has brought an overview of botulinum toxin and its influence on the human muscles, especially on spastic muscles. In the practical part is resumed experience with botulinum toxin A therapy in children with cerebral palsy.

There were observed two groups. Group A (n=9) was measured before and after therapy. Patients in group B (n=24) filled out a table of the global spasticity scale, which they returned by mail.

All the patients improved after the treatment.

Keywords: Botulinum toxin, spasticity, muscle

Prohlašuji, že jsem tuto magisterskou práci zpracovala samostatně a že jsem vyznačila prameny, z nichž jsem svou práci čerpala způsobem ve vědecké práci obvyklým.

V Praze dne 23. 4. 2007

Mé poděkování patří MUDr. Josefu Krausovi Csc. za cenné rady a trpělivé vedení této práce, za prostor a za čas, který mi věnoval při své vlastní práci s pacienty. Děkuji.

OBSAH

1 Úvod	8
2 Přehled poznatků	9
2.1 Příčně pruhovaný sval	9
2.2 Anatomie příčně pruhovaného svalstva.....	9
2.3 Mikroanatomie	11
2.4 Inervace příčně pruhovaného svalu	12
2.5 Nervosvalová ploténka	13
2.6 Fyziologie příčně pruhovaného svalstva	14
2.6.1 Svalový tonus	14
2.6.2 Svalová kontrakce od kortexu ke svalovému vláknu	16
2.6.3 Děje ve svalu	18
2.7 Spasticita.....	19
2.8 Léčba spasticity	20
2.9 Botulotoxin jako jed	21
2.9.1 Typy botulotoxinu	21
2.9.2 Mechanismus účinku botulotoxinu.....	22
2.9.3 Botulismus	23
2.9.4 Diagnostika botulismu.....	25
2.9.5 Léčba botulismu	25
2.10 Botulotoxin jako lék	26
2.10.1 Indikace k aplikaci botulotoxinu	27
2.10.2 Kontraindikace aplikace botulotoxinu.....	28
2.10.3 Nežádoucí účinky	28
2.10.4 Léčba botulotoxinem u dětí	29
2.10.5 Léčba botulotoxinem u dospělých.....	29
2.10.6 Protilátky proti botulotoxinu	30
2.10.7 Výhody léčby botulotoxinem	30
2.10.8 Dávkování a počet aplikačních míst.....	30
2.10.9 Trvání efektu terapie.....	31
2.10.10 Cena terapie	31
2.10.11 Botulotoxin a rehabilitační péče	32
2.11 Vliv botulotoxinu na příčně pruhované svalstvo.....	32
2.11.1 Fyziologický efekt	32
2.11.2 Vliv na spastický sval	33
2.11.3 Vliv na sval s fixní kontrakturou	34
2.12 Průběh návštěvy pacienta na klinice dětské neurologie FNM pro aplikaci botulotoxinu.....	34
3 Cíle práce.....	36
4 Hypotézy.....	37
5 Metodika.....	38
6 Výsledky.....	41
6.1 Skupina A - osobně kontrolovaní pacienti	41
6.1.1 Výsledky jednotlivých pacientů skupiny A.....	41
6.1.2 Souhrn změn spasticity podle modifikované Ashwortovy škály	55
6.1.3 Souhrn změn rozsahu pohybu	56
6.1.4 Souhrn změn vzdáleností mediálních kondylů tibie.....	56
6.1.5 Souhrn všech údajů GSA.....	57

6.1.6 Trvání efektu terapie.....	59
6.1.7 Botox® versus Dysport®	60
6.1.8 Nežádoucí účinky	60
6.1.9 Spokojenost rodičů s léčbou svých dětí botulotoxinem	60
6.2 Skupina B – pacienti zaslavší GSA tabulku	61
6.2.1 Výchozí informace o pacientech skupiny B	61
6.2.2 GSA pacientů B1 – B24	70
6.2.3 Souhrn všech údajů GSA.....	78
6.2.4 Souvislost efektu terapie botulotoxinem s pořadím aplikace v historii léčby	79
6.2.5 Souvislost efektu terapie botulotoxinem s diagnózou pacienta.....	81
6.2.6 Souvislost efektu terapie botulotoxinem s místy aplikace	83
6.2.7 Botox® versus Dysport®	84
6.2.8 Nežádoucí účinky	85
6.2.9 Jiné efekty terapie	85
7 Diskuse	86
8 Závěr	88
9 Souhrn.....	90
10 Summary.....	91
11 Referenční seznam.....	92
12 Přílohy	98
12.1 Dávkování léku Botox®.....	98
12.2 Seznam zkratk.....	99

1 ÚVOD

Tato práce se zabývá vlivem přírodního jedu botulotoxinu na spastické svaly, a to zejména na spastické svaly u dětí s diagnózou dětské mozkové obrny.

Botulotoxin je přírodní látka blokující přenos informace na nervosvalové ploténce. Z tohoto faktu vychází struktura práce. V hrubých rysech shrnu anatomii a fyziologii svalu a nervosvalového spojení, v základních bodech zmíním charakteristiku botulotoxinu a mechanismus jeho účinku jednak jako přírodního jedu a jednak jako léku. Stručně přiblížím také historii léčby tímto toxinem.

V rámci Fakultní nemocnice v Motole je botulotoxin běžně aplikován dětem s diagnózou dětské mozkové obrny. Práce s těmito dětmi se stala podkladem pro praktickou část zpracovávaného tématu. Ta bude obsahovat popis práce s pacienty a statistické zpracování nashromážděných údajů o léčbě botulotoxinem a závěry z něj vyplývající.

2 PŘEHLED POZNATKŮ

2.1 Příčně pruhovaný sval

Lidské tělo se sestává z mnoha komponent. Jednou z nich jsou svaly. Rozlišujeme několik typů svalů, a to svalovinu srdeční, hladkou a příčně pruhovanou. Botulotoxin působí ponejvíce (vedle autonomního nervového systému) na nervosvalové ploténce příčně pruhovaného svalu.

2.2 Anatomie příčně pruhovaného svalstva

Příčně pruhované (kosterní) svalstvo je tkání představující přibližně jednu třetinu hmotnosti lidského těla. Svalová soustava tvoří aktivní, nervově řízený pohybový aparát a jednotlivé svaly jsou jeho funkčními složkami. V lidském těle se nachází zhruba šest set svalů, z nichž většina je párová – tedy tři sta svalů v každé polovině těla.

Základní aktivní složkou svalu jsou svalová vlákna. Jejich délka a tloušťka kolísá v jednotlivých svalech i individuálně. Svalové vlákno je mnohojaderný útvar silný 10 – 100 μm , jehož délka může dosahovat milimetrů až několika centimetrů.¹ Za vývoje svalová vlákna vznikají splýváním podlouhlých jednojaderných buněk – myoblastů. Splýnutím myoblastů vznikají ještě během embryonálního vývoje dlouhé mnohojaderné útvary – myotuby, které se pak přemění ve svalová vlákna (myofibrily).

Myofibrila je základní kontraktilní jednotkou svalu. Každá myofibrila se skládá z tenčích bílkovinných jednotek (myofilament), které známe dvojího druhu - jsou to tenká aktinová² a tlustá myosinová³ myofilamenta, která jsou ve svalovém vlákně pravidelně rozložena. Pravidelnost jejich rozložení vytváří v polarizovaném světle příčné pruhování, které dalo této tkáni jméno. Pruhování je tvořeno střídáním se anizotropního A-proužku (uprostřed A-proužku je H-proužek tvořený pouze myosinem, na krajích A-proužku se překrývají aktinová vlákna s myosinovými) a izotropního I-proužku (obsahuje jen vlákna aktinu). I-proužek je ve své polovině přerušen Z-linií, což je tenká struktura, do které je vlákénko aktinu zakotveno. Oblast od jedné Z-linie k druhé je označována jako sarkomera.

¹ V musculus sartorius byla zjištěna nejdelší svalová vlákna – jsou 12 až 15 cm dlouhá.

² Průměr přibližně 6 nm.

Sarkomera je u relaxovaného svalu dlouhá 2,2 – 2,8 μm a při kontrakci se zkracuje v důsledku zasouvání se aktinových a myosinových filament.

Povrch svalových vláken tvoří obal zvaný sarkolema. Zvenčí k němu pak těsně přiléhá lamina basalis tvořená vrstvou proteinů a polysacharidů a dále ještě síť jemných retikulárních vláken.

Červenou barvu svalové tkáně způsobuje barvivo myoglobin. Podle morfologických, histochemických a funkčních vlastností rozlišujeme v příčně pruhovaných svalech tzv. vlákna bílá, vlákna červená a červená vlákna přechodného typu. Bílá a červená vlákna jsou co do rychlosti kontrakce vlákna rychlá, přechodný typ červených vláken je naopak pomalý. Bílá vlákna se rychle unaví, červená vlákna obou typů jsou vůči únavě poněkud odolnější. Všechny tři typy vláken se ve svalech vyskytují obvykle současně – červená v hloubce a bílá více při povrchu.

Jednotlivá svalová vlákna jsou spojena minimálním množstvím vaziva, takže sarkolema sousedních vláken se vzájemně nedotýká. Určitý počet vláken (většinou 10 až 100) je obklopen vrstvou vaziva a vytváří primární svalový snopeček. Z primárních svalových snopečků jsou vybudovány malé svaly. Ve větších svalech jsou pak primární snopečky vazivově spojeny ve snopce sekundární, které jsou opět obaleny vazivovou vrstvou. Sekundární snopce se dále mohou sdružovat do snopců vyšších řádů. Povrch svalu je pokryt souvislou vazivovou vrstvou.

Vazivo se ve svalu označuje podle svého umístění – endomysium (= perimysium internum) sdružuje a obaluje jednotlivá svalová vlákna, fascie (= perimysium externum) pak obaluje celý sval. Oba typy vaziva spolu souvisí. Fascie navíc obaluje nejen jednotlivé svaly, ale i celé svalové skupiny a povrch každého tělesného oddílu – v tomto případě se pak nazývá fascie povrchová. Od povrchové fascie až ke kostnímu periostu sahají fasciální přepážky – tzv. osteofasciální septa, které oddělují prostory pro jednotlivé skupiny svalů – spatia. Těmito prostory často probíhají nervově cévní svazky, a také se zde mohou šířit chorobné procesy.

³ Průměr přibližně 10 nm.

Vazivo nejen spojuje a obaluje jednotlivá svalová vlákna, ale vytváří i úpony svalu ke kosti (šlachy).⁴

Na svalu rozlišujeme funkční a tvarové úseky. Začátek (origo) je část, kterou je sval pomocí šlachy připojen ke kosti. Hlava (caput musculi) je masitá část, kterou sval pokračuje. Nejširší část svalu nazýváme břicho (venter musculi), a to pak pokračuje zúženou částí. Konec svalu tvoří úpon (insertio) – pomocí šlachy je sval upevněn ke kosti. Za začátek se většinou považuje místo méně pohyblivé, za úpon pak místo pohyblivější.

Ke svalu jakožto orgánu patří ještě cévy, nervy a pomocná zařízení svalová, mezi něž patří svalové fascie, synoviální (tíhové) váčky⁵, šlachové pochvy⁶ a svalové kladky.

Svaly jsou inervovány mozkomíšními nervy - bez nervových podnětů nejsou schopny fungovat. Místo spojení svalu a nervu se nazývá nervosvalová ploténka. (Čihák 1987; Trojan et al. 2001; Vokurka et al. 2004)

2.3 Mikroanatomie

Sval samotný má dva typy vláken - extrafuzální a intrafuzální. Jako extrafuzální jsou označována vlastní pracovní vlákna, paralelně uspořádaná. Intrafuzální vlákna jsou mnohem menší, jejich centrální část má místo kontraktlní složky receptorovou oblast, kde jsou uložena buněčná jádra. Na koncích vláken je kontraktlní část zachována. Uspořádání jader od sebe odlišuje dva typy intrafuzálních vláken. Ta, která mají jádra nakupená v hroznovitém tvaru, se jmenují vlákna s jadernými vaky (nuclear bag fibres) - jsou delší a tlustší, ve středu rozšířená a jejich kontrakce je pomalá. Druhá vlákna mají jádra uložena v ose (v řetězci jedno za druhým) a říká se jim vlákna s jaderným řetězcem (nuclear chain fibres). Jsou asi o polovinu kratší a tenčí a jejich kontrakce je velmi rychlá. Intrafuzální

⁴ Šlacha (tendo) je tuhé vazivo složené ze snopců hustých, paralelně uspořádaných kolagenních fibril, mezi nimiž jsou buňky. Pevnost šlachy je značná – šlacha unese 6 až 12 kg na 1 mm² průřezu. Zvláštním typem šlachy jsou aponeurózy – jsou to ploché šlachy, které mají snopce rozložené ve vrstvách, které se překrývají a vzájemně kříží - většinou mají v každé vrstvě jiný směr. (Čihák 1987)

⁵ Synoviální váčky (bursae mucosae) jsou ploché štěrbinovité v řídkém vazivu v okolí svalů a kloubů, které jsou vystlány synoviální membránou a vyplněny malým množstvím synoviální tekutiny, která usnadňuje vzájemný pohyb stýkajících se útvarů. Burzy jsou umístěny hlavně v místech, jenž jsou vystavena současně tlaku a tření. (Čihák 1987)

⁶ Šlachové pochvy jsou prostory podél šlach vystlané synoviální membránou. Vytvářejí se hlavně v místech, kde dlouhá šlacha probíhá úzkým osteofibrózním kanálem (např. na hřbetu ruky a nohy). Z klinického hlediska jsou důležité zejména proto, že v nich často dochází k zánětům, které se v průběhu pochvy charakteristicky šíří. (Čihák 1987)

vlákna jsou inervována γ -motoneurony. Aferentní zakončení na intrafuzálních vláknech jsou dvojího typu. Primární (anulospinální) zakončení senzitivního vlákna typu Ia (**A**), které inervuje oba typy intrafuzálních vláken a sekundární zakončení (keříčkovitá) senzitivních vláken typu II (**A β**), jež inervují pouze vlákna s jadernými řetězci. Primární vlákna končí na těle druhého motoneuronu inervujícího extrafuzální vlákno svalu a mají vliv zejména na dynamickou aktivitu svalu. Sekundární nervová vlákna jsou zakončena především na spinálních interneuronech (některá pokračují do supraspinálních oblastí) a podílejí se na regulaci svalového tonu.

Motorickou inervaci intrafuzálních svalových vláken zajišťují motoneurony s vlákny typu γ (pomaleji vedoucí) jdoucí z laterální části předních rohů míšních. Jejich zakončení jsou dvojího typu – na vláknech s jadernými vaky je zakončení „plate“ (destičkové, lokalizované) a na vláknech s řetězci zakončení „trail“ (plazivé, difuzní).

Intrafuzální vlákna obalená vazivovým obalem tvoří specializovaný receptor svalu označovaný jako svalové vřetenko. (Ambler 2004; Kaňovský 2004; Králíček 1995; Trojan et al. 2001)

2.4 Inervace příčně pruhovaného svalu

Nervy, které přímo inervují svaly, mají své tělo v předních rozích míšních eventuelně v jádrech hlavových nervů.

Neurony jdoucí ke svalům z míchy jsou označovány jako motoneurony a tvoří konečnou společnou dráhu somatomotorického systému. Rozlišujeme α -motoneurony inervující extrafuzální svalová vlákna a γ -motoneurony inervující intrafuzální vlákna svalových vřetenek. K míšním motoneuronům přichází informace jednak ze supraspinálních oblastí CNS prostřednictvím axonů descendentních motorických míšních drah a jednak ze somatosenzorických receptorů prostřednictvím axonů buněk spinálních ganglií. Zmíněné axony jsou na motoneurony napojeny buď přímo, nebo prostřednictvím interneuronů či propriospinálních buněk.

Příčně pruhovaná svalovina hlavy je vývojově dvojího původu⁷ a má i dvojí motorickou inervaci. Prvním typem jsou somatické motoneurony inervující okohybné svaly

⁷ Oční svaly inervované z n. oculomotorius, n. trochlearis a n. abducens a svaly jazyka inervované z n. hypoglossus se diferencují z myoblastů původem z myotomů. Vycestováním myoblastů ze žaberních oblouků se

a svalstvo jazyka, které jsou ekvivalentem míšních motoneuronů. Druhým typem jsou speciální visceromotorické neurony inervující žvýkácí a mimické svaly, svalstvo laryngu a faryngu. Těla obou typů neuronů jsou uložena v jádrech hlavových nervů v mozkovém kmeni a informace se k nim dostávají dvěma cestami. Jednou je tractus corticonuclearis přivádějící informace z primární motorické a premotorické oblasti kůry. Je zde i příměs vláken ze somatosenzorické korové oblasti. Druhou cestou jsou pak axony somatosenzorických jader hlavových nervů.⁸ I zde je dvojitá možnost napojení aferentních axonů na motoneurony, a to přímá nebo prostřednictvím buněk retikulární formace. (Kralíček 1995; Vacek 1992)

2.5 Nervosvalová ploténka

Nervosvalová ploténka je označení pro specializovanou synapsi mezi zakončením axonu motoneuronu a svalovým vláknem, kde se odehrává přenos informace z nervu na sval. Axon se po vstupu do svalu rozdělí na množství terminálních větví. Každá jednotlivá větev je prostřednictvím synaptické štěrbině svým terminálním zakončením (presynaptická část nervosvalové ploténky) ve spojení s jedním svalovým vláknem (postsynaptická část nervosvalové ploténky).

Presynaptickou část tvoří již nemyelinizovaný terminální úsek axonu, který je rozšířen do tvaru váčku. V tomto váčku jsou uloženy kromě jiných organel i vezikly obsahující acetylcholin. Jeden vesíkl má v průměru cca 50 nm a je v něm asi 10 000 molekul acetylcholinu.

Synaptická štěrbině je užoučký prostor mezi presynaptickou a postsynaptickou částí nervosvalové ploténky.

Postsynaptickou částí je již membrána svalového vlákna, která se v oblasti nervosvalového spojení speciálně zvlňuje a tvoří palisády (junkční zvlnění) v nichž jsou ulo-

vyvinuly a z nervů příslušných žaberních oblouků (prvního až šestého) jsou inervovány: žvýkácí svaly (m. temporalis, m. masseter, m. pterygoidei medialis et lateralis), venter anterior mm. digastrici, m. tensor veli palatini, m. tensor tympani a m. mylohyoideus inervované ze třetí větve n. trigemini; mimické svaly, venter posterior mm. digastrici, m. stylohyoideus, m. platysma inervované z n. facialis; svaly faryngu inervované z n. glossopharyngeus a faryngu i laryngu inervované z n. vagus; m. sternocleidomastoideus a m. trapezius inervované z n. accesorius.

⁸ Zejména jde o jádra nervus trigeminus, glossopharyngeus a vagus. (Vacek 1992)

ženy receptory pro acetylcholin. (Ganong 1999; Schmidt 1993; Silbernagl, Despopoulos 1995)

Neuromuskulární ploténky vykazují odlišnosti v závislosti na svalu, ve kterém se vyskytují. Jejich efektivita klesá s věkem Počet jednotek zůstává během života v daném svalu relativně konstantní, mění se pouze počet jednotek na gram svalu v závislosti na růstu nebo atrofii skeletu. (Koman, Paterson Smith, Balkrisham 2003)

2.6 Fyziologie příčně pruhovaného svalstva

Z fyziologie svalstva je v souvislosti s léčbou pomocí botulotoxinu důležité zmínit mechanismy, kterými je udržován svalový tonus a ty, díky nimž dochází ke svalové kontrakci.

2.6.1 Svalový tonus

Definovat svalový tonus není jednoduché a doposud nebyla žádná jednoznačná definice vytvořena. Prozatím se o svalovém tonu hovoří jako o resistenci vůči pasivnímu natažení kloubu (Kaňovský 2004), odporu svalu proti natažení (Ganong 1999), stavu mírné trvalé kontrakce svalu (Králíček 1995) nebo napětí svalu chápané jako síla stahu na jednotku průřezu (Vokurka et al. 2004).

Neexistuje žádná přesná metoda nebo stupnice pro měření svalového tonu. Sval označujeme za normotonický, hypotonický nebo hypertonický, přičemž se spoléhá na subjektivní hodnocení posuzovatele. Dalo by se také říci, že sval je hypotonický, pokud je frekvence eferentních γ výbojů nízká a naopak hypertonický, pokud je tato frekvence vysoká.

Napětí svalu je řízeno nervovou činností na mnoha úrovních a schopností svalu kontrahovat se a relaxovat. Rozhodujícím úsekem pro regulaci motoriky jsou motorické jednotky, tedy motoneuron a všechna svalová vlákna tímto motoneuronem inervovaná.

Udržování svalového tonu se děje na úrovni segmentální i supraspinální.

Na segmentální úrovni ovlivňují svalové napětí mechanismy závislé na činnosti svalových vřetének, Golgiho šlachových tělísek, Renshawových buněk a na funkci

γ -kličky (γ -systém). Tonus a funkci svalů ovlivňují i informace z exteroceptorů a visceroreceptorů.

Svalová vřeténka (viz výše) se podílejí na udržování tonu zejména díky sekundárním nervovým vláknům zakončeným na spinálních interneuronech.

Golgiho šlachová tělíska jsou (Vokurka et al. 2004) propioceptory uložené na rozhraní svalu a šlachy. Cestou Ib ($A\alpha$) nervových vláken jdou do míchy informace o napětí šlachy. V míše pak prostřednictvím inhibičních interneuronů aktivují α -motoneurony agonisty a jeho synergisty a přes excitační interneuron α -motoneuron antagonistů. (Ambler 2004)

Renshawovy buňky jsou inhibiční interneurony, které se aktivují vzruchy přicházejícími z α -motoneuronů a zpětně monosynapticky jejich aktivitu tlumí. (Vokurka et al. 2004)

Mechanismus γ -kličky funguje jako okruh, kde je délka intrafuzálních svalových vláken ovlivňována motorickými eferentními vlákny. Intrafuzální vlákna se kontrahují, pokud dojde ke zvýšení aferentace γ -vlákny. Následně jsou podrážděna aferentní vlákna jdoucí ze svalového vřeténka, což zvýší napětí extrafuzálních vláken. Pokud dojde k protažení svalového vřeténka, je přímou kolaterálou facilitována činnost agonisty a přes inhibiční interneuron inhibována činnost antagonisty (Ambler 2004)

Proprioceptory a visceroreceptory ovlivňují svalový tonus v tom smyslu, že zaznamenávají děje, které mohou být vnímány jako negativní (např. bolest) a tělo se vůči nim brání. Tato obrana může vypadat jako přenastavení jednotlivých pohybových segmentů, antalgické držení, náhradní pohybové vzory. To vše souvisí právě i se změnou svalového napětí. (Kaňovský 2004)

Na supraspinální úrovni je svalový tonus ovlivňován regulací aktivity α -motoneuronů (řízení pohybu), γ -motoneuronů a míšních interneuronů (mají vliv na základní napětí svalu). Za normálních okolností má tato etáž rozhodující význam v řízení svalového tonu. Na zmíněné regulaci se podílejí pyramidová dráha, extrapyramidový systém (nucleus ruber, vestibulární jádra, retikulární formace), bazální ganglia a mozeček (zejména archicerebellum a paleocerebellum). (Bednařík 2001; Magleby 1994; Schmidt 1993)

Zjednodušeně se dá říci, že pyramidová dráha má na aktivitu α -motoneuronů tlumivý vliv, nucleus ruber a vlákna z tractus reticulospinalis inhibují α -motoneurony

a γ -motoneurony extenzorů a facilitují tytéž motoneurony flexorů. Přesně opačně fungují vlákna z nucleus vestibularis lateralis (Deitersovo jádro) a z retikulární formace jdoucí cestou tractus reticulospinalis medialis. To znamená, že inhibují α -motoneurony a γ -motoneurony flexorů a facilitují tytéž motoneurony extenzorů. (Ganong 1999; Kaňovský 2004)

Bazální ganglia mají za úkol výběr vhodných a inhibici nevhodných pohybových vzorců a synergismů. (Ambler 2004)

Mozeček pracuje jako regulační centrum pro řízení svalového tonu i opěrné a cílené motoriky. Jeho činnost má převážně tlumivý charakter a ovlivňuje aktivitu bazálních ganglií, vestibulárních jader a míšních motoneuronů. Porucha mozečku se ve vztahu ke svalovému napětí projeví jeho snížením. (Kaňovský 2004)

2.6.2 Svalová kontrakce od kortexu ke svalovému vláknu

Kortikospinální dráha vystupuje ze 60% z motorických korových oblastí 4 a 6, ze 40% ze senzitivních korových oblastí 5 a 7. Vždy jde přitom o pátou vrstvu buněk daných korových areí. Z těchto oblastí jde 1. neuronem (centrálním, horním) impuls pyramidovou drahou do předních rohů míšních příslušného segmentu. (Čihák 1997) Zde dojde depolarizaci těla 2. neuronu (periferního, dolního či α -motoneuronu) a vzruch pokračuje axonem až do terminálního větvení k presynaptické části nervosvalové ploténky.

Na nervosvalové ploténce, synapsi specializované na přenos vzruchu mezi nervem a svalem, se odehrává přenos informace z nervu na sval. Každé jedno zakončení terminálního větvení axonu je v kontaktu s jedním svalovým vláknem. Neurotransmiterem na nervosvalové ploténce je acetylcholin,⁹ jehož kvanta se exocytózou dostanou z vezikul skladovaných v presynaptické části nervosvalové ploténky do synaptické štěrbiny. Aby došlo k uvolnění acetylcholinu z vezikul je nutná přítomnost kalcia. Kalciové kanály presynaptického nervového zakončení se otevřou v důsledku depolarizace.

Vstup kalcia přes napětově řízené kanály spouští fúzi synaptických vezikul s presynaptickou buněčnou membránou. Přibližně 70 vezikulů fúzuje s presynaptickou

⁹ Produkt syntézy acetyl-koenzymu A a cholinu. Syntéza probíhá v terminálním neuronu a acetylcholin je poté skladován ve vchlípeninách axonální membrány označovaných jako synaptické vezikuly.

membránou a uvolní kvanta acetylcholinu do synaptické štěrbiny. Jeden vezikl má průměr cca 50 nm a vytvoří jedno kvantum. Každé kvantum obsahuje od 6 000 do 10 000 molekul acetylcholinu. (Schmidt 1993; Silbernagl, Despopoulos 1995)

Celý proces je regulován tzv. SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor complex) bílkovinami. Těmito regulačními bílkovinami jsou VAMP (vesicle-associated membrane protein) označovaný také jako synaptobrevin 2, spojený s vezikulami; syntaxin a SNAP-25 (synaptosome – associated protein) – jsou navázány na presynaptickou membránu - a dále synaptotagmin a neurexin. (Ambler 2004)

Uvolněná molekula acetylcholinu se naváže na nikotinové receptory pro acetylcholin na postsynaptické části nervosvalové ploténky. Na každý jednotlivý receptor se vážou 3 molekuly acetylcholinu. To na 1 ms otevře sodíko-draslíkový kanál.¹⁰ Jedno kvantum otevře na ploše přibližně $1\mu\text{m}^2$ víc než 2 000 kanálů. Otevře se tak cesta pro Na^+ , které ve velkém množství putuje dovnitř svalového vlákna, K^+ pak v mnohem menším množství ven. To vyvolá částečnou depolarizaci postsynaptické membrány (miniaturní ploténkový potenciál), ale nestačí k depolarizaci sousední sarkolemy.

Jednotlivá kvanta se uvolňují spontánně, ale teprve depolarizace presynaptické membrány vlivem akčních potenciálů vede k uvolnění několika stovek kvant acetylcholinu a mohutné depolarizaci postsynaptické membrány (tzv. ploténkový potenciál). Po depolarizaci presynaptické membrány akčním potenciálem a vylití acetylcholinu do synaptické štěrbiny se na receptory postsynaptické membrány naváže asi 250 000 molekul acetylcholinu. Taková depolarizace je už k excitaci sousední sarkolemy dostatečná.

Na membráně svalového vlákna se generuje akční potenciál propagující se směrem od ploténky a šíří se po membráně a přes transversální tubuly na membránu sarkoplazmatického retikula. Odtud se uvolní Ca^{2+} ionty a naváží se na troponin. Vazba vápníku s troponinem zdeformuje molekulu tropomyosinu, což odkryje vazebná místa na myosinu, na která se vzápětí naváže aktin. A právě vazba aktinu na myosin je podstatou svalové kontrakce.

Neuromuskulární přenos je omezen odstraněním acetylcholinu. Dochází k němu difuzí a činností acetylcholinesterázy, která je navázána na membránu v blízkosti acetylcholinových receptorů. Acetylcholinesteráza acetylcholin rychle hydrolyzuje na cholin

¹⁰ Draslíkový kanál se otevře až v závislosti na sodíkovém. (Ambler 2004)

a kyselinu octovou. Tím končí působení acetylcholinu a je umožněna rychlá depolarizace.

Cholin z hydrolyzovaného acetylcholinu je zavzat zpět do presynaptického zakončení k resyntéze na acetylcholin, naplněné synaptické vezikly obsahující kvanta acetylcholinu jsou umístěny na uvolňovací (vyučovací) stranu a membrána prázdných vezikulů je recyklována - vezikly se po uvolnění acetylcholinu obnovují a znovu naplňují. Vápník, který vstoupil do nervového zakončení, je odloučen a vytlačen.

Pro dobré fungování svalu je potřebná kromě kvalitní kontrakce také stejně kvalitní relaxace. Relaxace probíhá tak, že Ca^{2+} je aktivně pumpováno zpět do sarkoplazmatického retikula, dojde k uvolnění vazby Ca^{2+} a troponinu, tím se následně přeruší spojení aktinu s myozinem. (Ambler 2004 ; Bednařík 2001; Ganong 1999; Kaňovský 2004; Magleby 1994; Schmidt 1993)

2.6.3 Děje ve svalu

Elektromechanické spřažení (excitation-contraction coupling) je termín označující děje, které vedou k přechodu elektrického akčního potenciálu na mechanickou kontrakci svalu. Akční potenciál se ze sarkolemy rozšíří transversálními tubuly po celém svalovém vláknu a vede k průniku Ca^{2+} do sarkoplazmy. (Uvolňování Ca^{2+} je řízeno dvěma kanály – dihydropyridinovým receptorem ve stěně transversálního tubulu a ryanodinovým receptorem ve stěně terminální cisterny sarkoplazmatického retikula.) Koncentrace Ca^{2+} uvnitř svalové buňky vzroste po průchodu akčního potenciálu tubulem asi tisíckrát, vápník je ale hned čerpán zpět do retikula vápníkovou pumpou, která spotřebovává ATP. V retikulu se Ca^{2+} váže na bílkoviny – snižuje se tak gradient Ca iontů směřujících do buňky a na pumpu nejsou tak velké nároky.

Myosin má dvě hlavy svírající se svým krčkem úhel 90° na každou z těchto dvou hlav je navázána jedna molekula ATP. Při velké koncentraci Ca^{2+} se vápník naváže na troponinový komplex - troponin ztratí inhibiční vliv na spojení aktinu s myosinem a odhalí na aktinu vazebná místa. Vápník současně aktivuje myosin, ten rozštěpí ATP na ADP + P a uvolní energii. K tomu všemu jsou zapotřebí 3 molekuly Ca^{2+} a dokud je vápníku dost, může se cyklus pořád opakovat. Při hydrolýze ATP se na aktin již navázané hlavy myosinu ohnou v krčku o 45° a vytvoří tak sílu, která pohne aktinem vůči myosinu. Po uvolnění ADP + P a navázání nové molekuly ATP se hlavy myosinu navrátí do 90° pozice a naváží

se na nová odhalená aktinová vazebná místa. Při kontrakci se nemění délka filament, ale tyto se překrývají (zkracují se proužek I a zóna H, při maximální kontrakci narazí konce myosinových filament na Z disk). Plynulost stahu je zajištěna tím, že výše popsany proces probíhá asynchronně.

2.7 Spasticita

Dle americké asociace pro elektrodiagnostickou medicínu (AAEM – American Association of Electrodiagnostic Medicine) je spasticita „na rychlosti pohybu závislé zvýšení svalového napětí, způsobené patologickým procesem, který postihuje suprasegmentální dráhy k α -motoneuronům, γ -motoneuronům a nebo ke spinálním segmentálním neuronům.“ (AAEM 2001, Kraus 2005)

Zcela přesně nelze patofyziologii spasticity popsat, protože na jejím výsledném obraze se podílí mnoho mechanismů, které mohou mít na celkovém spastickém projevu rozdílný podíl v každém jednotlivém případě.

Při zániku supraspinálních regulačních mechanismů dojde při pasivním protažením svalu k aktivaci svalových vřetének, která cestou Ia vláken vyšlou do míchy informaci o protažení. Z míchy pak přijde impuls vyvolávající svalovou kontrakci. Čím rychleji je proveden pasivní pohyb a čím větší je délka, do které je sval protažen, tím větší je odpor kladený danými svalovými segmenty a tím větší je i reflexní spastická odpověď. (Kaňovský 2004)

Obecně je možné konstatovat, že spasticita je abnormalitou svalového tonu, na jejímž vzniku se podílí léze kdekoliv v okolí tractus corticospinalis. K tomuto okolí patří motorická kůra, basální ganglia, thalamus, cerebellum, kmen, centrální bílá hmota nebo spinální mícha. Některé z doposud známých mechanismů spasticity zahrnují hyperexcitabilitu motoneuronů, abnormální excitabilitu spinálních segmentálních i intersegmentálních interneuronů oproštěných od regulačních supraspinálních vlivů a změny v samotných svalech.

U dětí s diagnózou dětské mozkové obrny se vyskytuje spasticita cerebrální s tím, že se velmi často připojuje i extrapyramidová symptomatologie v důsledku postižení bazálních ganglií. Příčinou postižení je prenatální nebo perinatální poškození mozku různé

etiologie. (Kaňovský 2004; Kraus 2005) Spasticita u dětí s dětskou mozkovou obrnou je tedy trochu odlišná od té, která se vyvine v dospělosti nebo třeba póurazově.

Je třeba však zmínit, že spasticita není spasticitou sama o sobě, ale vždy je součástí klinického obrazu syndromu horního motoneuronu a je nutné o ní v daných souvislostech uvažovat. Kromě spasticity jsou součástí klinického obrazu syndromu horního motoneuronu jiné pozitivní¹¹ a negativní¹² symptomy. (Kaňovský 2004; Ivanhoe, Reistetter 2004; Esquenaži, Mayer 2004)

Změny v důsledku spasticity se projeví jak v samotných nervech, tak v měkkých tkáních (šlachy, svaly). Tuhost se může časem vyvinout v kontrakturu, může dojít k fibrotizaci, hypertrofii nebo atrofii. (Ivanhoe, Reistetter 2004; Mayer 1997)

2.8 Léčba spasticity

Léčba spasticity není jednoduchou ani jednorázovou záležitostí. Většinou se kombinuje více z následujících léčebných postupů.

Fyzioterapie u pacientů s DMO pracuje jak se speciálními fyzioterapeutickými postupy, tak i s protahováním (strečink), posilováním, polohováním a ortézováním.

Z fyzikální terapie je možné ke snížení spasticity využít působení termonegativních procedur. Někdy je vhodná elektrostimulace oslabených svalů (antagonistů spastických) a pro relaxaci biofeedback.

Perorální farmakologická léčba zahrnuje nejčastěji podávání benzodiazepinů, baclofenu, dantrolenu, tizanidinu nebo clonidinu, popřípadě dalších farmak. (Kraus 2005)

¹¹ Pozitivními symptomy syndromu horního motoneuronu (phenomena of presence) jsou myšleny svalová hyperaktivita a obvykle i zvýšený svalový tonus nebo jiná forma nepřiměřených svalových kontrakcí. Patří sem kromě spasticity také atetóza, dystonie, rigidita, přítomnost primitivních reflexů, hyperreflexie, klony, flexorové spasmy, eferentní pálení a asociované rekce nebo synkinezy. (Kaňovský 2004; Ivanhoe, Reistetter 2004; Esquenaži, Mayer 2004; Mayer 1997)

¹² Negativní symptomy syndromu horního motoneuronu (phenomena of absence) se projevují jako ztráta nebo oslabení začátku nebo průběhu volního pohybu, ztráta obratnosti, ztráta selektivní kontroly svalů i končetinových segmentů, snížená svalová aktivita a únava. (Ivanhoe, Reistetter 2004; Mayer 1997)

Intrathekální aplikace baclofenu je indikována obvykle u ležících pacientů, u nichž se objevuje velmi výrazná spasticita, nebo u těch, u nichž není spasticitu možno uspokojivě zvládnout jinými způsoby.

Chemodenervace pomocí botulotoxinu je stále rozšířenější metodou. (Blíže o této metodě v následujících kapitolách.)

Není-li možné najít jiné vhodné léčebné postupy, volí se léčba operační, a to neurochirurgická (selektivní zadní rhizotomie) a nebo ortopedická (na svalech a šlachách, na kloubech či na kostech). (Gracies et al. 1997; Ivanhoe, Reistetter 2004; Kraus 2005; Schejbalová 2005)

2.9 Botulotoxin jako jed

Botulotoxin je protein produkovaný anaerobními bakteriemi *Clostridium botulinum*.¹³ Jde o nejsilnější bakteriální toxin, jaký je doposud znám.¹⁴ Jako příčina otravy (botulismu) byl objeven až koncem devatenáctého století, ačkoli již od konce druhé dekády devatenáctého století se vědělo o souvislosti otravy s konzumací některých potravin. (Handbook 2003; Votava 2003)

2.9.1 Typy botulotoxinu

Botulotoxiny jsou jedy produkované bakteriemi rodu *Clostridium*. Druh *Clostridium botulinum* sám produkuje 7 sérotypů toxinu – A, B, C, D, E, F a G (C se ještě dělí na C1 a C2 - C1 je neurotoxin a C2 enterotoxin a působí na vaskulární permeabilitu). Každý ze sérotypů má jiný antigenní profil a odlišnou biochemickou účinnost, ačkoli farmakologický efekt je velmi podobný.

Kromě *Clostridium botulinum* produkují jednotlivé sérotypy i jiné klostridie – *Clostridium butyricum* – E, *Clostridium baratii* – F, *Clostridium argentinense* – G. (Davis, Barnes 2000; Manual 2003; Singhi, Ray 2004; Votava 2003)

¹³ Grampozitivní, velká, rovná, pohyblivá tyčka o rozměrech 1 x 10 i více μm , která je schopna vytvářet velmi odolné spóry.

2.9.2 Mechanismus účinku botulotoxinu

Botulotoxin je produkován jako jednoduchý polypeptid se 150 kDa (kilodalton), který se posttranslačně štěpí na lehký (50 kDa) a těžký řetězec (100 kDa) spojené jednoduchým disulfidovým můstkem. Jako polypeptid je netoxický a toxickým se stává teprve až když dojde proteolýzou k oddělení lehkého a těžkého řetězce.

Působení toxinu zahrnuje čtyři kroky – vazbu na presynaptickou membránu, internalizaci, translokaci a toxickou aktivitu. (Esquenzi, Mayer 2004; Francisco 2004; Kaňovský 2004; Kraus 2005)

Toxin se svým těžkým řetězcem naváže na akceptorové molekuly presynaptické membrány, které mají k tomuto řetězci velkou afinitu.

Internalizace je proces, při kterém toxin navázaný na akceptorovou molekulu vstupuje do nervového zakončení, do endosomu.

K translokaci disulfidových můstků dojde uvnitř endosomu, kde toxin pomocí iontové pumpy změni pH. V důsledku změny pH toxin pozmění tvar molekuly, projde membránou endosolu a vstoupí do cytosolu.

Následná inhibice uvolnění neurotransmiteru je vlastní podstatou toxické aktivity a je výsledkem činnosti pouze lehkého řetězce. Tento lehký řetězec poškozujme membránové proteiny SNARE (= soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor complex), které umožňují spojení synaptických vezikul s axonální membránou a následné uvolnění neurotransmiteru do synaptické štěrbiny. Specifických SNARE proteinů účastnících se zakotvení synaptických vezikul je několik – SNAP-25 (Synaptosomal Associated Protein 25kDa), VAMP (vesicle associated membrane protein, jinak též synaptobrevin II) a syntaxin. Každý ze sedmi sérotypů blokuje uvolňování acetylcholinu z nervových zakončen rozrušováním některého z těchto proteinů (tabulka 1) (Handbook 2003).

¹⁴ Smrtelná dávka pro člověka je pouze 0,1 ng na kg živé váhy. Na vyhubení lidské rasy by stačilo jen 39 g botulotoxinu. (Votava 2003)

Výsledný efekt působení toxinu je vždy stejný ať se jedná o jakýkoliv sérotyp – je blokována exocytóza acetylcholinu na nervosvalové ploténce. Je-li cílovou tkání sval, nastane vlivem chemické denervace chabá paréza. Když je botulotoxin aplikován do exokrinní žlázy, je exkrece zablokována. To vše trvá do doby, dokud nervové pučení (axonal sprouting) nevytvoří nová spojení. K obnově síly původního neuromuskulárního spojení dojde v období od tří do dvanácti měsíců. (Dressler, Saberi, Barbosa 2005; Goonetilleke, Harris 2004; Koman, Paterson Smith, Balkrisham 2003; Kraus 2005; Singhi, Ray 2004)

Tabulka 1

Toxin	Cílový SNARE protein	Cílová lokalizace
A	SNAP-25	presynaptická plasmatická membrána
B	VAMP	vezikl
C1	Syntaxin 1A	presynaptická plasmatická membrána
C2	SNAP-25, syntaxin 1B	vezikl
D	VAMP Cellulobrevin	vezikl všechny buněčné vezikly pro endocytozu/ recyklující systém
E	SNAP-25	presynaptická plasmatická membrána
F	VAMP Cellulobrevin	vezikl všechny buněčné vezikly pro endocytozu/ recyklující systém
G	VAMP	vezikl

2.9.3 Botulismus

Pojem botulismus byl vytvořen roku 1870 německým lékařem Müllerem, a to podle latinského botulus, tedy klobása. Bakterie *Bacillus botulinus* (později *Clostridium botulinum*) byla objevena 1895 - izoloval ji belgický profesor mikrobiologie Emille Pierre van Emergem . Vývoj šel postupně dál (Handbook 2003) a doposud bylo objeveno sedm sérotypů botulotoxinu.

Clostridium botulinum je komenzálem střev zvířat (včetně ryb). Produkuje spory, které se vyskytují v půdě, prachu nebo ve vodě a odtud mohou kontaminovat potraviny.

Produkce samotného toxinu probíhá v potravíně, ojediněle i ve střevě člověka (vždy v anaerobním prostředí).

Botulotoxin způsobuje při obvyklé intoxikaci čtyři typy onemocnění. Jde o intoxikaci potravinami, ranný botulismus, dětský a střevní botulismus dospělých. (*Manual 2003*; Votava 2003)

Alimentární botulismus (potravou přenosný, food borne) bývá výsledkem působení botulotoxinu typu A, B, E nebo F. U otravy jídlem (obvykle jde o špatně konzervované kontaminované potraviny)¹⁵ se objevuje nástup prvních obtíží průměrně do dvou dnů od intoxikace.¹⁶ Čím kratší je inkubační doba, tím závažnější je průběh otravy.

Otrava se může projevovat gastrointestinálními obtížemi (zhruba u poloviny postižených) – jde o nauzeu, zvracení, křeče v břiše, průjem nebo zácpu. Objevit se mohou suché sliznice a profúzní pocení. Tyto příznaky obvykle předcházejí neurologickým obtížím. Neurologické symptomy se mohou objevit současně s ostatními potížemi v rozmezí dvou až 36 hodin, ale také až za více než osm dní. Zpočátku jsou postiženy hlavové nervy (zejm.okohybné – diplopie, porucha konvergence, mydriáza, a smíšený systém – vážne polykání, vzniká afonie). Zasaženy bývají i vegetativní nervy (sucho v ústech, později zástava peristaltiky, ...). Paréza postupně sestupuje na krk a kaudálně. Při postižení centra dechu a srdeční činnosti nastane smrt. Málokdy je zasažen centrální nervový systém a ani čítí nebývá porušeno.

Ranný (traumatický) botulismus má původce v botulotoxinu typu C z mrtvých tkání. Při tomto onemocnění se bakterie dostanou do ran znečištěných organickým materiálem. Objevuje se občas například u narkomanů.

Dětský (infantilní či kojenecký) botulismus způsobují toxiny typu A a B. Je příkladem botulismu, při kterém se toxin tvoří přímo ve střevě, a to v důsledku podávání umělé výživy.¹⁷ Projevuje se letargií, chudým příjmem potravy a ztrátou kontroly hlavy. Klasickým obrazem je zácpa - ostatním příznakům může předcházet až o několik týdnů. Oslabení přichází ruku v ruce s postižením hlavových nervů a ztrátou kontroly pozice hlavy. Někdy je tento stav označován jako „floppy baby“ syndrom. Dítě může být tišší, může mít

¹⁵ Toxin je rezistentní ke kyselému prostředí žaludku, ale teplota 100°C po dobu deseti minut jej inaktivuje. (Votava 2003)

¹⁶ Inkubační doba je udávána 12 – 36 hodin, s tím, že problémy se mohou objevit již po několika hodinách, ale i po více než týdnu. (Votava 2003)

menší sací schopnost, zmenšenou výrazovou schopnost (úsměv, ...), chudší sekreci slin a pokles příjmu potravy.

V případě kolonizace střeva dospělého člověka (eventuelně staršího dítěte) hovoříme o střevním botulismu. Tento typ je ale velice vzácný. (Goonetilleke, Harris 2004; Kaňovský 2004; Kraus 2005; Seidl, Obenberger 2004)

2.9.4 Diagnostika botulismu

Při diagnostice se vychází z anamnézy, klinického obrazu (neurologické příznaky, EMG¹⁸) a laboratorního potvrzení botulotoxinu ve zbytcích potravin, zvracích, krvi a obsahu střev postiženého.

2.9.5 Léčba botulismu

Botulotoxiny se vyskytují v různém prostředí a na různých místech planety (viz tabulka 2) (Goonetilleke, Harris 2004; Manual 2003; Votava 2003)

Pro šest typů *Clostridium botulinum* existují monovalentní séra, neznáme-li přesný antigenní typ, podává se sérum polyvalentní. U ranného botulismu je nutné provést chirurgickou revizi rány.

Mortalita botulismu dosahuje až 20%. Při přežití je prognóza poměrně dobrá, úprava paréz při příznivém vývoji trvá několik měsíců, ale někdy třeba i více než půl roku. (Seidl, Obenberger 2004; Votava 2003)

¹⁷ Velmi nebezpečný pro děti je zejména med.

¹⁸ EMG změny v důsledku botulismu jsou typické. Blokáda uvolňování acetylcholinu vede ke snížení amplitudy CMAPs (kombinované nebo složené akční potenciály), které může ukázat malý dekrement při pomalém stupni stimulace (at slow rates of stimulation). Prolongovaná posttetanická stimulace CMAP byla popsána jako unikátní hlavní rys botulismu. NCS (nervové= kondukční studie) jsou normální. Hroty EMG ukazují překvapivě abnormality s prominujícími fibrilačními potenciály velmi krátkého trvání (méně než 5ms), nízkou amplitudou (méně než 500 μ V) MUPs (motor unit potenciál). Variace MUP konfigurace je k vidění jen zřídka. Striktnost změn je proporcionální k množství blokových transmisí a pomalu klesají několik týdnů od intoxikace, toxické expozice. Botulismus se může objevit v jakémkoliv věku, ale je částečně těžké identifikovat ho u dětí, u kterých je pravděpodobně méně brán v úvahu a testování je mnohem složitější. EMG může v diagnostice botulismu v těchto případech částečně pomoci. (Daube 1994)

Tabulka 2

Typ	Hlavní zdroje	Místa výskytu	Vnímavé organismy
A	Doma konzervované potraviny (ovoce, zelenina, ryby, maso) zpracovávané při nedostatečné teplotě	Západ USA, Aljaška, bývalý SSSR, Čína	Člověk, kuřata, norci
B	Polokonzervy, domácí konzervy (vepřové, uzeniny, zelenina), rány	USA, Aljaška, Evropa	Člověk, koně, kuřata, hovězí dobytek, vodní ptáci
C1	Tlející rostliny, alkalické rybníky	Kanada, západ USA, jižní Amerika, Skandinávie	Vodní ptáci, kuřata, lišky, psi
C2	Mršiny, alkalická píče	Austrálie, jižní Amerika	Hovězí dobytek, kuřata
D	Mršiny	Jižní Afrika	Hovězí dobytek, kuřata
E	Mořské ryby, syrové maso, zkažené mořské produkty	Aljaška, sever Kanady, bývalá SSSR	Člověk, mořská fauna, vodní ptáci, lišky
F	Domácí játrová paštika	Dánsko	Člověk
G	Zemina	Argentina	Člověk, primáti, kuřata, morčata

2.10 Botulotoxin jako lék

V roce 1993 vyšel v České republice¹⁹ Memorix fyziologie R. F. Schmidta, v němž stojí, že botulotoxin je blokátor presynaptického uvolňování transmiterů, který je terapeuticky nevyužitelný.²⁰ Přitom už Justinius Kerner²¹ v první polovině devatenáctého století o možném terapeutickém využití „klobásového jedu“ uvažoval. Kerner v roce 1822 navrhoval využití toxinu pro nemoc dnes označovanou jako Huntingtonova chorea²², hypersekreci tělesných tekutin (potu a hlenu) a vředy z maligních chorob. (Handbook 2003)

¹⁹ originál Memorix – Spezial, Physiologie vyšel v Německu v roce 1992

²⁰ str.19

²¹ Justinius Kerner (1786 -1862), německý lékař a básník

²² Domníval se tehdy, že jde o nemoc způsobenou nadměrnou činností sympatického nervového systému.

K prvnímu klinickému využití došlo ale až mnohem později v očním lékařství – šlo o léčbu strabismu²³, následovaly pokusy o terapii nystagmu, hemifaciálního spasmu, retrakci víčka, tortikolis a spasticity. (Handbook 2003)

V současné době jsou na českém farmaceutickém trhu tři preparáty: Botox®, a Dysport® obsahující botulotoxin A a Neurobloc® obsahující botulotoxin B²⁴. Ve světě již probíhají studie zabývající se využitím i dalších sérotypů (C a F) pro lékařské účely.

2.10.1 Indikace k aplikaci botulotoxinu

Dnes je již botulotoxin využíván v léčbě širokého spektra svalových poruch, jako je třeba strabismus, blefarospasmus, oromandibulární dystonie, hemifaciální spasmus, laryngeální dystonie, získaný nystagmus, oscilopsie, tremor, tiky, sfinkterová dyssynergie, achalasia, anismus a vaginismus, hyperhydrosis, myofaciální bolesti, dysfunkce temporomandibulárního kloubení, cervikogenní bolesti hlavy, spasticita. (Davis, Barnes 2000) S úspěchem byla pomocí injekcí botulotoxinu (Dysport®) léčena laterální epikondylitida, na jejíž etiologii má výrazný podíl zvýšené napětí extenzorů zápěstí. (Wong et al. 2005) Velmi rozsáhlé studie referují o léčbě cervikální dystonie (tortikolis). (Ceballos-Baumann 2001) Veřejnost si využití botulotoxinu spojuje ponejvíce s kosmetickým průmyslem.

V České republice jsou k daným preparátům schváleny následující indikace. (AISLP 2007)

Botox® je určen:

- 1) k symptomatické léčbě blefarospasmu, hemifaciálního spasmu a přidružených fokálních dystonií;
- 2) pro zmírnění projevů spastické tortikolis;
- 3) k léčbě fokální spasticity, včetně spasticity horní končetiny vzniklé na podkladě cévní mozkové příhody;
- 4) k léčbě dynamické equinus deformace nohy vlivem spasticity u pacientů s dětskou mozkovou obrnou od dvou let věku.

²³ V roce 1977 byl botulotoxin (A) poprvé aplikován lidem - učinil tak Dr. Alan Scott. (Handbook 2003)

Dysport® je indikován k léčbě:

- 1) spasticity paží u pacientů po cévní mozkové příhodě;
- 2) dynamické deformity nohy ve smyslu pes equinus na podkladě spasticity u ambulantních pacientů s dětskou mozkovou obrnou od 2 let věku;
- 3) spastické tortikolis u dospělých;
- 4) blefarospasmu dospělých;
- 5) hemifaciálního spasmu u dospělých;
- 6) těžké primární hyperhidrózy rezistentní na konzervativní léčbu.

Neurobloc® se používá k léčbě cervikální dystonie (torikolis) u pacientů starších 18 let.

2.10.2 Kontraindikace aplikace botulotoxinu

K absolutním kontraindikacím patří fixní kontraktury, alergie na medikaci, těhotenství a kojení, excesivní spasticita, nervosvalová onemocnění (např. myastenia gravis) a současné podávání aminoglykosidových antibiotik nebo jiných léků, které zasahují do nervosvalové funkce (Koman, Paterson Smith, Balkrisham 2003; AISLP 2007) Další je na zvážení lékaře.

2.10.3 Nežádoucí účinky

Výskyt nežádoucích účinků není příliš častý, ale mohou se objevit, a to v závislosti na místě aplikace. Pokud k projevu nežádoucích účinků dojde, je to obvykle během několika prvních dní po aplikaci.

Nezávisle na místě aplikace se může vyskytnout lokální otok, bolestivost v místě vpichu nebo svědění. Pacient může být ospalý a malátný.

V případě aplikace v oblasti hlavy a krku se mohou vyskytnout problémy s polykáním, pocit suchých očí, přecitlivělost na světlo, pokles víčka nebo celé tváře či poruchy vidění a závratě.

²⁴ NeuroBloc je obchodní značka pro Evropu, v USA je distribuován pod značkou Myobloc™.

Po aplikaci do horních končetin se při klinických testech vyskytla snížená citlivost, mravenčení, bolest kloubů, porucha koordinace nebo ortostatická labilita. Po aplikaci do dolních končetin to byla nejčastěji bolest svalů a slabost, močová inkontinence a nebo poruchy chůze. (AISLP 2007)

V dosud proběhlých studiích se vedlejší účinky objevovaly ve 24% (Bakheit et al. 2004; Schwerin et al. 2004) v 15% (Ubhi et al. 2000) nebo od 1% do 11% (Koman 2001)

2.10.4 Léčba botulotoxinem u dětí

Největší část dětí léčených botulotoxinem se rekrutuje z řad dětí s dětskou mozkovou obrnou. V takových případech je indikací k terapii abnormální mimovolní spastická či spasticko-dystonická kontrakce lokalizovaná na skupinu nebo několik skupin svalů, která je odpovědná za významné funkční omezení, má charakter dynamické svalové kontraktury a je patrna při klinických testech. (Kaňovský 2004, Kraus 2005) Cílem terapie je podpora funkce, kvality pohybu, zvětšení rozsahu pohybu a podpora kvality života u dětí s výraznými deformitami a bolestmi způsobenými spasticitou. (Kraus 2005)

Konkrétně je botulotoxin aplikován při ekvinozních deformitách nohou (Koman 2001), kvůli zkrácení chůze (Ubhi et al. 2000), při flexních deformitách kolen, kyčlí, loktů nebo ramen, při flexní deformitě prstů, bolestivé spasticitě, atetóze, dystonii a v podobných případech. (Koman, Paterson Smith, Balkrisham 2003)

2.10.5 Léčba botulotoxinem u dospělých

I u dospělých se setkáváme se spasticitou, která se vyvinula na podkladě dětské mozkové obrny. Kromě toho je ale mezi dospělými mnohem více pacientů postižených spasticitou v důsledku kraniocerebrálních poranění a míšních lézí. U dospělých se objevují i příčiny spasticity, které se u dětí nevyskytují a nebo jen velmi vzácně. Patří k nim např. myelopatie, cévní mozková příhoda a roztroušená skleróza.

2.10.6 Protilátky proti botulotoxinu

Při opakovaném dlouhodobém podávání toxinu si organismus může začít vytvářet protilátky, které oslabují efekt eventuelní další aplikace. (Bakheit et al. 2004; Davis, Barnes 2000) Protilátky se vyskytují u pacientů léčených častěji, většími dávkami a v delším časovém úseku. (Bakheit et al. 2004) Proběhly už studie, které počítaly s tím, že si tělo vytvoří po delší léčbě protilátky proti toxinu aplikovaného typu. Při výskytu protilátek proti častěji užívanému botulotoxinu A, byl v průběhu studie aplikován botulotoxin typu B (v podobě preparátu Neurobloc®) a pacienti na něj reagovali pozitivně. (Schwerin et al. 2004)²⁵ Jinou možností je prodloužit interval mezi injekcemi. (Davis, Barnes 2000)

2.10.7 Výhody léčby botulotoxinem

Výhodou léčby je jednoduchá aplikace a minimální invaze, při níž není za potřeby anestezie, možnost přesného umístění léčivé látky, předpověditelný efekt a opakovatelnost terapie. (Bareš 2004)

2.10.8 Dávkování a počet aplikačních míst

Lokalizace a dávka aplikovaného botulotoxinu se určuje s ohledem na stupeň spasticity, počet, lokalizaci a velikost spastických nebo hypertonických svalů, chronicitu stavu pacienta, jeho věk a hmotnost, popřípadě na předcházející zkušenosti s působením terapie u daného pacienta. (Francisco 2004; Kinnett 2004)

Tabulka (tabulka 3) uvádí maximální bezpečné dávky²⁶ jednotlivých preparátů dostupných na farmaceutickém trhu. Aplikace by se neměla opakovat dříve než po třech měsících. (Francisco 2004; Koman, Paterson Smith, Balkrisham 2003; Kraus 2005; Schwerin et al. 2004)

²⁵ Je třeba ale zmínit, že šlo pouze o pilotní studii

²⁶ Botox® a Neurobloc® jsou uváděny v U (units, jednotkách), Dysport v MU (mouse units, myší jednotka – dávka, která zahubí jednu myš)

Tabulka 3

preparát	Botox®	Dysport®	Neuroblock®
maximální dávka pro děti	5 – 7 U/kg	30 MU/kg	400 U/kg
maximální dávka pro dospělé	400 – 600 U/ sezení	1 500 MU/ sezení	10 000 U/ sezení

K dosažení potřebného efektu je nutné aplikovat dostatečné množství botulotoxinu. Například do musculus adductor longus bývá injikováno obvykle 200 – 300 MU Dysportu® nebo 50 -70 U Botoxu® (více příkladů v tabulce 10 - viz příloha). To může znamenat určité omezení. Zejména u dětí je možnost terapeutického zásahu často limitována nízkou váhou dítěte a pokud je třeba ovlivnit více spastických svalů, je nutné zvážit, kterým kdy dát přednost, a které případně ponechat v dosavadním stavu až do dalšího terapeutického sezení. (Kraus 2005)

Počet aplikačních míst do jednoho svalu závisí na jeho velikosti. Čím je sval větší, na tím víc míst by měl být botulotoxin aplikován. (Bareš 2004)

2.10.9 Trvání efektu terapie

Trvání efektu jedné ambulantně podané injekce je uváděno rozdílně - obvykle tři měsíce. (Bareš 2004)

2.10.10 Cena terapie

Botox®, jehož jedno balení prášku je určeno k přípravě 100 jednotek, má v ČR prodejní limit 9 682,91 Kč a maximální úhrada pojišťovny činí 7 392,78 Kč.

Dysport®, injekční roztok obsahující 500 jednotek, má v ČR prodejní limit 9 758,34 Kč a maximální úhrada pojišťovny činí 8 627,55 Kč. (AISLP 2007)

Přijde-li tedy k lékaři desetiletý chlapec, kterému je potřeba aplikovat Dysport® v dávce 600 MU, může se cena této dávky vyšplhat až 11 710,- Kč. Pokud by v budoucnu pojišťovna přestala hradit léčbu botulotoxinem, mnohé děti by ji z důvodu finanční náročnosti nemohly podstoupit.

2.10.11 Botulotoxin a rehabilitační péče

Botulotoxin působící ve svalu po cílené aplikaci není překážkou rehabilitace. Naopak. Umožní jednak kvalitnější rehabilitaci a její časnější výsledky a na druhou stranu rehabilitace rozvíjí pozitivní vliv botulotoxinu na spastické svaly. Některé provedené studie dokonce prokázaly mnohonásobně lepší a ekonomicky výhodnější efekt při kombinaci terapie botulotoxinem s rehabilitací než u samotné rehabilitace nebo jiných typů léčby. (Ulč 2004)

Po aplikaci se ale doporučuje rehabilitaci na tři dny přerušit, aby se toxin lépe navázal na axonální zakončení a byl tak maximálně využit. Rehabilitace by měla začít v době nástupu klinického efektu a pokračovat intenzivně až do eventuální další aplikace. (Kraus 2005)

2.11 Vliv botulotoxinu na příčně pruhované svalstvo

2.11.1 Fyziologický efekt

Je-li botulotoxin aplikován do příčně pruhovaného svalu, do oblasti nervosvalových plotének, difunduje do okruhu 2 – 4 cm od bodu aplikace. (Koman, Paterson Smith, Balkrisham 2003) Paréza nastane do dvou až pěti dnů a začne odeznívat za dva až tři měsíce od aplikace. Pokud si tělo začne vytvářet protilátky proti botulotoxinu po několika aplikacích, terapeutický efekt botulotoxinu se obvykle snižuje.

Příčně pruhované svalstvo člověka má cholinergní spojení nejen mezi α -motoneurony a extrafuzálními svalovými vlákny, ale také mezi γ -motoneurony a intrafuzálními svalovými vlákny tvořícími svalové vřeténko. Když vyšle protažení svalu afe-

rentní signál ze svalového vřeténka zejména cestou Ia vláken excituje α -motoneuron protažených svalů, stejně jako interneurony inhibující α -motoneuron antagonisty. γ -motoneuron protaženého svalu je aktivován kolaterálou α -motoneuronu (= $\alpha - \gamma$ koaktivace). Signály ze svalového vřeténka jsou převáděny na supraspinální úroveň, což zahrnuje i pozdní odpověď na stretch reflex (napínací reflex) a generování vědomí těla v prostoru (tělesné schéma). (Dressler, Saberi, Barbosa 2005)

Existuje zřejmě i vztah mezi dávkou a efektem – největší efekt byl vykazován při dávkách Botox® kolem 30 – 40 U a 80 U a při dávkách Dysport® kolem 150 –250 MU a 500 MU. Doba trvání efektu zatím nebyla prokázána odlišná při různě vysokých dávkách aplikované látky. (Dressler, Saberi, Barbosa 2005)

2.11.2 Vliv na spastický sval

První randomizované studie na ověření efektu terapie botulotoxinem v případě spasticity u dospělých proběhly před dvanácti lety. Od té doby byl potvrzen zřejmý vliv na zlepšení stoje a chůze, funkce ruky i motorických schopností jak celé dolní, tak i horní končetiny u pacientů se spasticitou v příslušných etážích. Výrazně se podpoří jak aktivní hybnost pacienta tak i možnost pasivního pohybu, což významně usnadňuje péči a manipulaci s pacientem, který je vzhledem ke stupni a rozsahu spastického postižení odkázán na pomoc druhých. (Reichel 2001)

U dětských pacientů se spasticita nejčastěji objevuje v souvislosti s dětskou mozkovou obrnou. U těchto dětí potvrdily studie značný vliv na zlepšení stability stoje a chůze při aplikaci botulotoxinu v souvislosti s pes equinus. Při spasticitě adduktorů kyčelního kloubu u středně a mírně postižených dětí dochází ke zlepšení motorických funkcí dolních končetin respektive k rozvoji lokomoce. Při výraznějším postižení pak aplikace botulotoxinu do skupiny adduktorů umožňuje lepší obsluhu pacienta (hygiena, přesuny, polohování). Při spasticitě horní končetiny a ruky dokáží injekce botulotoxinu zlepšit rozsah pohybu celé končetiny, zkvalitnit stisk ruky, úchop a manipulaci s předměty. (Kirschner et al. 2001)

V souhrnu se dá říci následující. Vlivem léčby botulotoxinem (působící na extrafuzální i intrafuzální svalová vlákna), která zmírní spastické kontrakce, je umožněna intenzivnější rehabilitační léčba. V období sníženého napětí svalů je možné fyzioterapií dosáhnout významného rozvoje motorických dovedností. Díky působení na intrafuzální vlákna

se redukuje patologická aferentace do vyšších etází CNS, což může přispět ke zpětnovazebnému ovlivnění centrálních struktur, které spastickou svalovou kontrakci generují.

Spastické svaly nerostou, což může u dětí v období růstu způsobit značné komplikace. Botulotoxin může redukcí spasticity umožnit postiženým svalům růst. (Kaňovský 2004; Kraus 2005)

2.11.3 Vliv na sval s fixní kontrakturou

Jakmile se z dynamické svalové kontraktury stane kontraktura vazivová, není již možné ji pomocí botulotoxinu nikterak ovlivnit. (Kaňovský 2004) Fixní kontraktura je tak zařazena i mezi kontraindikace podávání botulotoxinu. (Koman, Paterson Smith, Balkrisham 2003)

2.12 Průběh návštěvy pacienta na klinice dětské neurologie FNM pro aplikaci botulotoxinu

- 1) V čekárně rodiče, opatrovníci (dále jen doprovod) nebo pacient sám obdrží informační brožuru o botulotoxinu a jeho účincích.
- 2) Doprovod je seznámen s cílem terapie a podmínkami co nejlepšího terapeutického efektu.
- 3) Je odebrána anamnéza, která začíná u početí dítěte.
- 4) Doprovod obvykle přinese lékařské záznamy pořízené během života dítěte, které (pokud souvisí s důvodem návštěvy pacienta) jsou založeny do jeho složky.
- 5) Dítě předvede spontánní lokomoci eventuelně vzpřimovací schopnosti nesvlečeno a posléze i ve spodním prádle. Na lůžku je vyšetřena hybnost a rozsah pohybu v požadovaných segmentech. To vše je zaznamenáváno videokamerou.
- 6) Lékař si pacienta kompletně vyšetří – aspekčně (postura, držení hlavy, orientace v prostoru, koordinace,...), auskultačně, palpačně (tonus, ...). Orientačně testuje také mentální funkce dítěte.

- 6) V případě nutnosti je dosavadní vyšetření doplněno EMG diagnostikou.
- 7) Na závěr vyšetření vede lékař s doprovodem diskusi.
- 8) Pokud lékař aplikaci botulotoxinu doporučí, určí svaly, které bude ovlivňovat a příslušnou dávku léku.
- 9) Rodiče a pacient jsou informováni o zamýšleném zákroku a jeho průběhu, mají možnost zeptat se na nejasnosti a rozhodnout se, zda aplikaci botulotoxinu podstoupí.
- 10) Pokud se rozhodnou pro, je botulotoxin typu A (Botox® nebo Dysport®²⁷) podáván jako standardní intramuskulární injekce. Pokud se rozhodnou aplikaci nepodstoupit, lékař jim celou situaci znovu vysvětlí a dá prostor pro další dotazy, případně se s rodiči domluví na další návštěvě, aby měli dostatek času se zodpovědně rozhodnout.
- 11) Je-li dítěti botulotoxin aplikován, jsou rodiče upozorněni na to, aby po dobu tří dnů vynechali rehabilitační cvičení²⁸, avšak aby neomezovali spontánní aktivitu dítěte.
- 12) Po dalších případných dotazech rodičů a pacientů je rodičům předán telefonický kontakt na lékaře pro případ dalších konzultací a proto, aby po měsíci informovali lékaře o efektu terapie.
- 13) Rodičům je doporučena kontrola u ortopeda přibližně dva měsíce po aplikaci.

²⁷ Výběr léčiva je závislý na předešlých aplikacích. Volen je stejný přípravek jako při předcházejících aplikacích. V případě první aplikace je pak z čistě praktických důvodů vybrán ten lék, jehož balení je právě otevřeno.

²⁸ Omezení intenzivního cvičení umožní botulotoxinu se lépe navázat na terminální zakončení axonů, a tak se zvýší množství využitelného poolu botulotoxinu. (Kaňovský 2004)

3 CÍLE PRÁCE

Cílem práce bylo ověřit v praxi efekt botulotoxinu na spastické svaly dětských pacientů. Z pohledu fyzioterapeuta, který s největší pravděpodobností bude ve své praxi s pacienty po aplikaci botulotoxinu pracovat, bylo mým cílem zjistit, jak se mění vlastnosti spastických svalů po injekcích.

Dalším cílem bylo vzájemně srovnat vliv terapie botulotoxinem u jednotlivých pacientů. Porovnat jsem chtěla výsledný efekt terapie mezi skupinami pacientů různých diagnóz, různého počtu aplikací botulotoxinu v průběhu léčby a u skupin léčených různými preparáty (Botox® a Dysport®). Zajímalo mne také, jak na injekce reagují děti a jak rodiče, s jakými očekáváními a informacemi rodiče s dítětem k aplikaci botulotoxinu přicházejí. V neposlední řadě jsem chtěla zjistit, jak dlouho v našich podmínkách efekt terapie trvá, protože jednotlivé prameny uvádějí velmi rozdílnou dobu, a vytvořit si představu o tom, jaké možnosti má pacient s „novými svaly“.

4 HYPOTÉZY

Na základě poznatků o zkušenostech s aplikací botulotoxinu do spastických svalů u dětských pacientů s DMO předkládám tyto hypotézy:

- 1) Po injekční aplikaci dojde během týdne ke změně napětí svalů ve smyslu snížení spasticity a zvětšení rozsahu pohyblivosti. V žádném případě nedojde k nárůstu spasticity.
- 2) Je-li stav, pro nějž je botulotoxin do svalů injikován, spojen s bolestí, předpokládá se do týdne ústup bolesti.
- 3) V závislosti na mentálním stavu dítěte dojde k pokroku v ontogenezi motoriky eventuelně k získání nových motorických dovedností.
- 4) Dobu trvání efektu terapie botulotoxinem předpokládám přibližně tři měsíce. U dětí, které přicházejí k aplikaci již poněkolkáté, bude efekt terapie méně výrazný a potrvá kratší dobu.
- 5) Vedlejší účinky se vyskytnou v minimální míře.

5 METODIKA

Od počátku roku 2006 do března 2007 jsem dle časových možností docházela na pracoviště dětské neurologické kliniky FN Motol, kde je dětským pacientům (obvykle s diagnózou DMO) pravidelně aplikován botulotoxin, a to do spastických svalů popřípadě při hypersalivaci do slinných žláz.

S laskavým svolením Dr. Krause byla prováděna měření a hodnocení daných svalů při návštěvě ve FNM těsně před aplikací. Kontrolní měření pak bylo zamýšleno v období přibližně čtyř týdnů po aplikaci, protože klinický efekt botulotoxinu vrcholí v tomto období. (Bakheit et al. 2004)²⁹ Kontrolu však bylo potřeba naplánovat s ohledem na možnosti rodiny pacienta, a proto se na čtyřtýdenním intervalu netrvalo. Zároveň mělo být po dobu od aplikace ke kontrole zaznamenáváno subjektivně hodnocené napětí svalů dle globální škály hodnocení spasticity (GSA - Global Assessment of Spasticity Scale). (Kraus 2005) Při kontrole měl být pak záznam předán spolu se seznamem eventuálních vedlejších účinků či neobvyklých reakcí dítěte na změněný stav napětí svalstva. S odstupem šesti až devíti měsíců pak byla rodina kontaktována telefonicky s dotazem na dobu trvání efektu botulotoxinu po injekci, spokojenost s touto léčebnou metodou a eventuelními úvahami o další léčbě botulotoxinem.

Výběr pacientů byl omezen možností kontroly. Do sledované skupiny byli tedy zařazeni pouze pacienti, jejichž rodiče byli ochotní se ke kontrole dostavit do FNM a nebo umožnit návštěvu dítěte v domácím prostředí. Takových pacientů bylo, jak se po třech návštěvách kliniky ukázalo, minimální množství. Vytvořila jsem tedy korespondenční dotazník subjektivního vnímání spasticity na základě GSA. Dotazník, respektive tabulku, do níž se den po dni zaznamenával aktuální stav pacienta, vyplňovali buď rodiče malých pacientů nebo sami pacienti, kteří byli schopni svůj stav zhodnotit a zaznamenat. Dotazník, který probandi obdrželi při aplikaci zároveň s ofrankovanou obálkou, měl být vyplňován denně po dobu jednoho měsíce (přesně 32 dní)³⁰ od aplikace a poté zaslán zpět.

²⁹ Pokud by šlo o sledování změny chůze a celkového motorického chování je optimální kontrola v období mezi 6 a 12 týdny po injekcích. (Ubhi et al. 2000)

³⁰ Tento počet dní byl zvolen proto, že zaznamenávaná doba měla být čtyři týdny, tedy dvacet osm dní a ony čtyři dny navíc měly potvrdit dosavadní průběh reakce svalstva, nebo naznačit eventuelní změny na přelomu měsíce od aplikace. Byla však zvolena doba zaznamenávání, která probandy neměla odrazovat časovou náročností a nesnižovala jejich compliance.

Skupinu pacientů, kteří byli kontrolně přeměřeni a následně telefonicky kontakto-
váni, jsem označila jako skupinu A. Do skupiny B jsem zařadila děti, jejichž rodiče zaslali
po vyplnění tabulku s přehledem GSA.

Mezi sledované veličiny u skupiny A (osobně kontrolovaných pacientů) patřily dle
možností modifikovaná Ashwortova škála spasticity (tabulka 4) (Kraus 2005) jednotlivých
svalových skupin, globální škála hodnocení spasticity (GSA) (tabulka 5) (Kraus 2005),
maximální rozsah pohybu v odpovídajících kloubech měřený goniometrem a vzdálenost
mediálních kondylů tibie při maximální abdukci v kyčlích za současné maximální flexe
v kolenou a kyčlích.

Tabulka 4

Svalový tonus	Skóre
Žádné zvýšení svalového tonu	0
Lehké zvýšení svalového tonu, problémy s upuštěním předmětů nebo mírný odpor na konci rozsahu aktivně prováděného pohybu	1
Lehké zvýšení svalového tonu, problémy s upuštěním předmětů a odpor patrný během rozsahu aktivně prováděného pohybu	1+
Výraznější zvýšení svalového tonu, ale ještě poměrně snadný pasivní pohyb	2
Obtížný pasivní pohyb, výrazné zvýšení tonu	3
Rigidní končetina, téměř nemožný pasivní pohyb	4

Tabulka 5

Stav symptomu	Skóre
Úplné vymizení symptomatologie	4
Výrazné zlepšení	3
Střední zlepšení	2
Lehké zlepšení	1
Beze změn	0
Lehké zhoršení	-1
Střední zhoršení	-2
Výrazné zhoršení	-3
Těžké zhoršení	-4

Rozsah pohybu v kloubu byl měřen standardním goniometrem „Ergon“ (Čs. patent
86844). Poloha vyšetřovaného pacienta byla modifikována s ohledem na jeho aktuální

zdravotní stav. Vyšetřován byl pouze pasivní rozsah pohybu (vyšetřujícím pasivně vykonaný pohyb do maximálního možného rozsahu v daném kloubu).

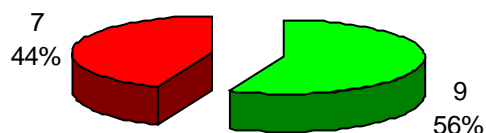
Vzdálenost mediálních kondylů tibie (Mall et al. 2006) byla vyšetřována u pacienta ležícího na zádech. Měření proběhlo za současné pasivně nastavené a držené maximální abdukce v kyčlích, maximální flexe v kolenou a maximální flexe v kyčelních kloubech. Při měření obvykle asistoval rodič nebo zdravotnický personál. Vzdařenost byla zjišťována pomocí krejčovské míry (minimální vzdálenost dvou dílků 1 mm).

Všechna nasbíraná data pak byla zpracována tak, aby byl zřejmý vývoj stavu jednotlivých pacientů v průběhu léčby, a vedle toho aby byla data také vzájemně porovnatelná a bylo možné z nich vyslovit závěr.

6 VÝSLEDKY

6.1 Skupina A - osobně kontrolovaní pacienti

Se záměrem následné kontroly bylo před vpravením botulotoxinu do svalů přeměřeno patnáct dětí. Kontrolní měření proběhla u osmi z nich. Jeden pacient absolvovat celý proces dvakrát. Z původně plánovaných šestnácti kontrolních měření jich tedy bylo uskutečněno pouze devět, což odpovídá 56% plánu - v grafu zeleně (obrázek 1). Sedm, tedy 44%, probandů se ke kontrole nedostavilo - v grafu červeně.



Obrázek 1

Do skupiny A byli zařazeni pacienti, kterým bylo v době aplikace od 1,67 do 10,17 let, průměrný věk probandů byl 4,82 let. Sledovány byly čtyři dívky a čtyři chlapci, jednomu chlapci byl botulotoxin aplikován v době zpracovávání této práce dvakrát.

6.1.1 Výsledky jednotlivých pacientů skupiny A

Pacient A1

Narozen: 11. 1. 2002

Diagnóza: DMO hemiparetická forma s dystonickou složkou

Botulotoxin aplikován podruhé

Aplikace dne 9. 3. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 400 MU

- m. rectus femoris - bilaterálně	20 MU
- adduktory kyčelního kloubu - bilaterálně	30 MU
- mediální hamstringy - bilaterálně	50 MU
- m. gracilis - bilaterálně	50 + 50 MU

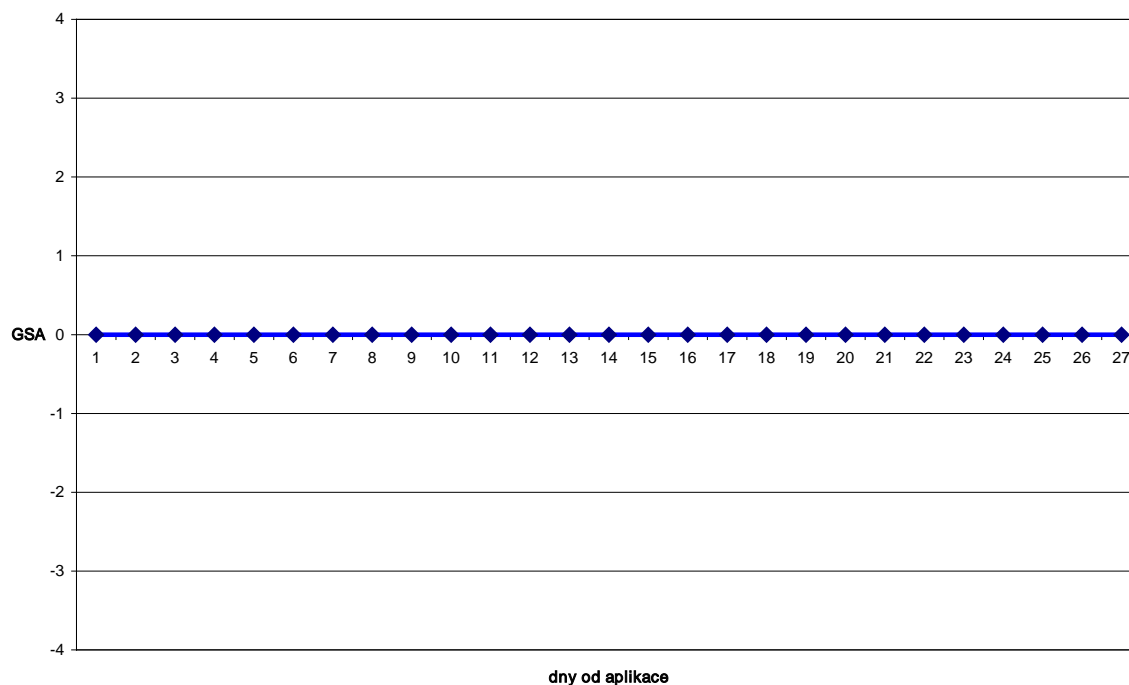
Kontrolní měření: 5. 4. 2006 (po 27 dnech od aplikace)

Modifikovaná Ashwortova škála	před aplikací	27 dní po aplikaci
Flexe kyčelního kloubu bilaterálně	3	2
Flexe v koleni bilaterálně	3	2
Flexe v hleznu bilaterálně	3	2
Abdukce v kyčelním kloubu	3	3

Max. rozsah pohybu ve stupních	před aplikací	27 dní po aplikaci
Flexe P hlezna	91	93
Flexe L hlezna	89	94

Maximální abdukce v kyčelním kloubu při maximální flexi v kolenou a kyčlích (cm)	před aplikací	27 dní po aplikaci
	23	23

GSA (hodnocená rodičem):



Trvání efektu botulotoxinu (hodnocené rodičem): nebylo vůbec pozorováno

Vedlejší účinky: nevyskytly se

Spokojenost s léčbou: naprosto ne

Úvahy o další léčbě botulotoxinem: rozhodně ne

Pacientka A2

Narozena: 19. 2. 2002

Diagnóza: DMO spastická diparéza

Botulotoxin aplikován celkově pošesté (potřetí ve FNM)

Aplikace dne 4. 5. 2006

Aplikován: Botox® v celkovém množství 100 U

- hamstringy - bilaterálně 10 + 5 U

- m. triceps surae - bilaterálně 20 + 15 U

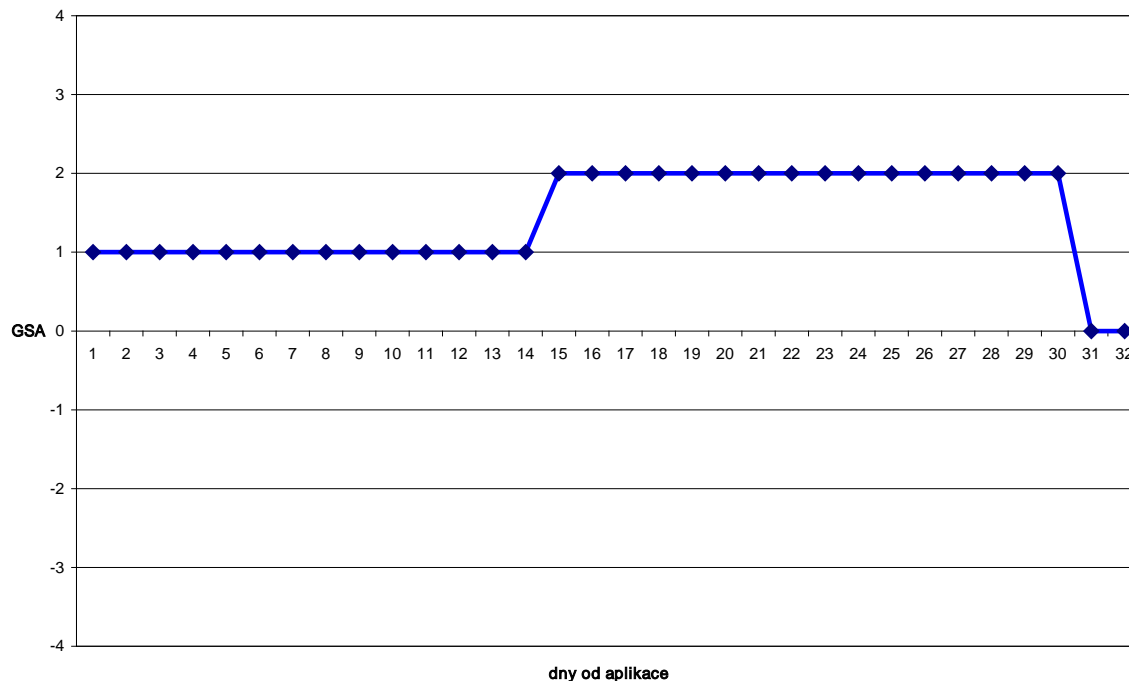
Kontrolní měření: 30. 5. 2006 (po 26 dnech od aplikace)

Modifikovaná Ashwortova škála	před aplikací	26 dní po aplikaci
Flexe P kolene	3	2
Flexe L kolene	3	2
Extenze P kolene	1	0-1
Extenze L kolene	1	0-1
Flexe P hlezna	3	2
Flexe L hlezna	3	1+
Abdukce v kyčli bilaterálně	1	0-1

Max. rozsah pohybu ve stupních	před aplikací	26 dní po aplikaci
Extenze P kolene	- 25	- 24
Extenze L kolene	- 24	- 18

Maximální abdukce v kyčelním kloubu při maximální flexi v kolenou a kyčlích (cm)	před aplikací	26 dní po aplikaci
	38	40

GSA (hodnocená rodičem):



Trvání efektu botulotoxinu (hodnocené rodičem): ve všech předchozích případech 9 měsíců nyní 7 měsíců

Vedlejší účinky: nevyskytly se

Spokojenost s léčbou: ano

Úvahy o další léčbě botulotoxinem: ano, po úplném odeznění stávajícího efektu botulotoxinu

Pacientka A3

Narozena: 17. 5. 2000

Diagnóza: DMO triparéza s levostrannou převahou

Botulotoxin aplikován poprvé

Aplikace dne 25. 5. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 510 MU

- m. rectus femoris - bilaterálně	50 MU
- mediální hamstringy - bilaterálně	85 MU
- m. gastrocnemius - bilaterálně	60 + 60 MU

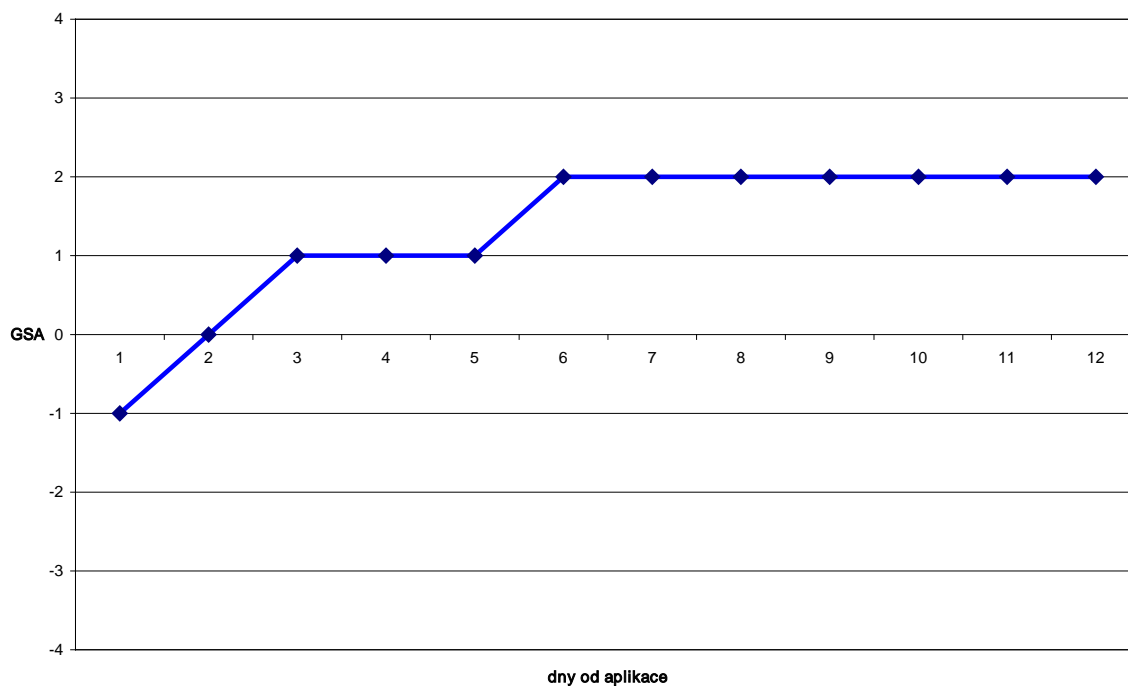
Kontrolní měření: 6. 6. 2006 (po 12 dnech od aplikace)

Modifikovaná Ashwortova škála	před aplikací	12 dní po aplikaci
Flexe P kolene	2	1+
Flexe L kolene	3	2
Flexe P hlezna	2	1+
Flexe L hlezna	2	1
Abdukce v kyčli bilaterálně	1	1

Max. rozsah pohybu ve stupních	před aplikací	12 dní po aplikaci
Flexe P kolene	160	156
Flexe L kolene	152	164
Dorzální flexe P hlezna	100	106
Dorzální flexe L hlezna	98	104

Maximální abdukce v kyčelním kloubu při maximální flexi v kolenou a kyčlích (cm)	před aplikací	12 dní po aplikaci
	36	37

GSA (hodnocená rodičem):



Trvání efektu botulotoxinu (hodnocené rodičem): minimální

Vedlejší účinky: v den aplikace se zvýraznila spasticita, což rodiče vysvětlují stresem způsobeným návštěvou nemocnice a strachem z injekce

Spokojenost s léčbou: nenaplnila očekávání

Úvahy o další léčbě botulotoxinem: ne, plánuje se operační výkon

Pacient A4

Narozen: 28. 10. 2001

Diagnóza: DMO spastická kvadruparéza

Botulotoxin aplikován poprvé

Aplikace dne 25. 5. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 390 MU

- m. rectus femoris - bilaterálně	25 MU
- mediální hamstringy - bilaterálně	70 MU
- m. gracilis - bilaterálně	50 + 50 MU

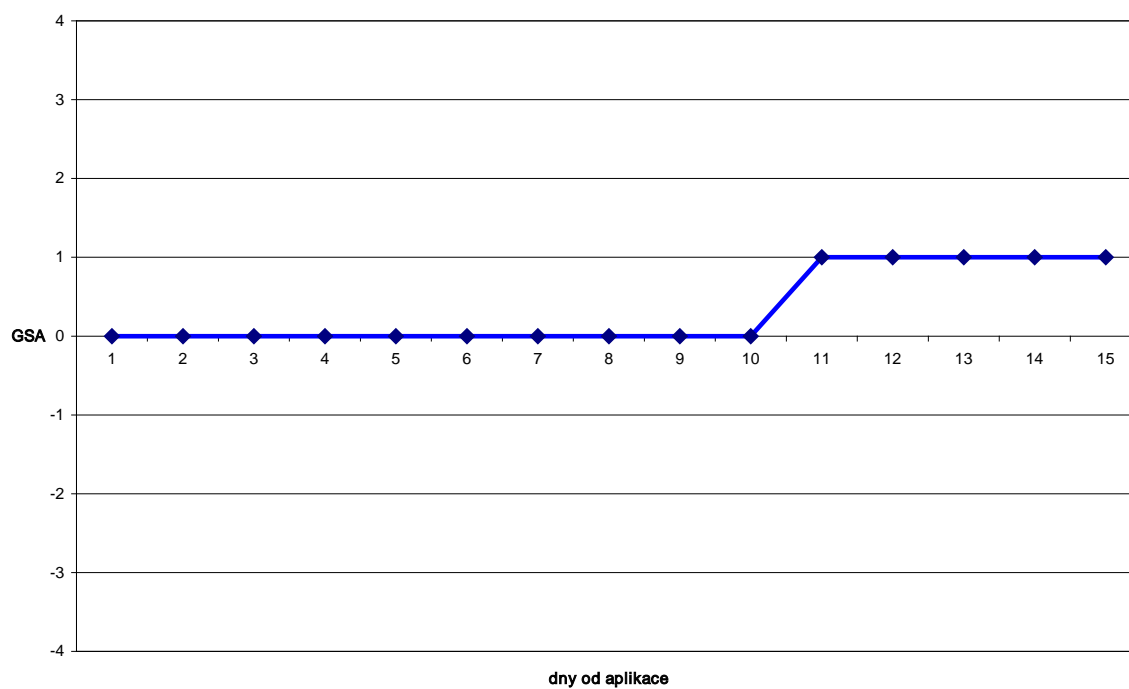
Kontrolní měření: 9. 6. 2006 (po 15 dnech od aplikace)

Modifikovaná Ashwortova škála	před aplikací	15 dní po aplikaci
Flexe P kolene	3	1+
Flexe L kolene	3	1+
Flexe P hlezna	3	2
Flexe L hlezna	3	2
Abdukce v kyčli bilaterálně	1	1

Max. rozsah pohybu ve stupních	před aplikací	15 dní po aplikaci
Dorzální flexe P hlezna	86	108
Dorzální flexe L hlezna	100	108

Maximální abdukce v kyčelním kloubu při maximální flexi v kolenou a kyčlích (cm)	před aplikací	15 dní po aplikaci
	34	34

GSA (hodnocená rodičem):



Trvání efektu botulotoxinu (hodnocené rodičem): přibližně 3 měsíce

Vedlejší účinky: nevyskytly se

Spokojenost s léčbou: částečně

Úvahy o další léčbě botulotoxinem: prozatím ne, je zvažován operační výkon

Pacientka A5

Narozena: 10. 2. 1998

Diagnóza: DMO kvadruparéza

Botulotoxin aplikován počtvrté

Aplikace dne 22. 6. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 660 MU

- m. rectus femoris - bilaterálně	40 MU
- mediální hamstringy - bilaterálně	100 MU
- adduktory kyčelního kloubu – bilaterálně	30 MU
- m. gastrocnemius - bilaterálně	80 + 80 MU

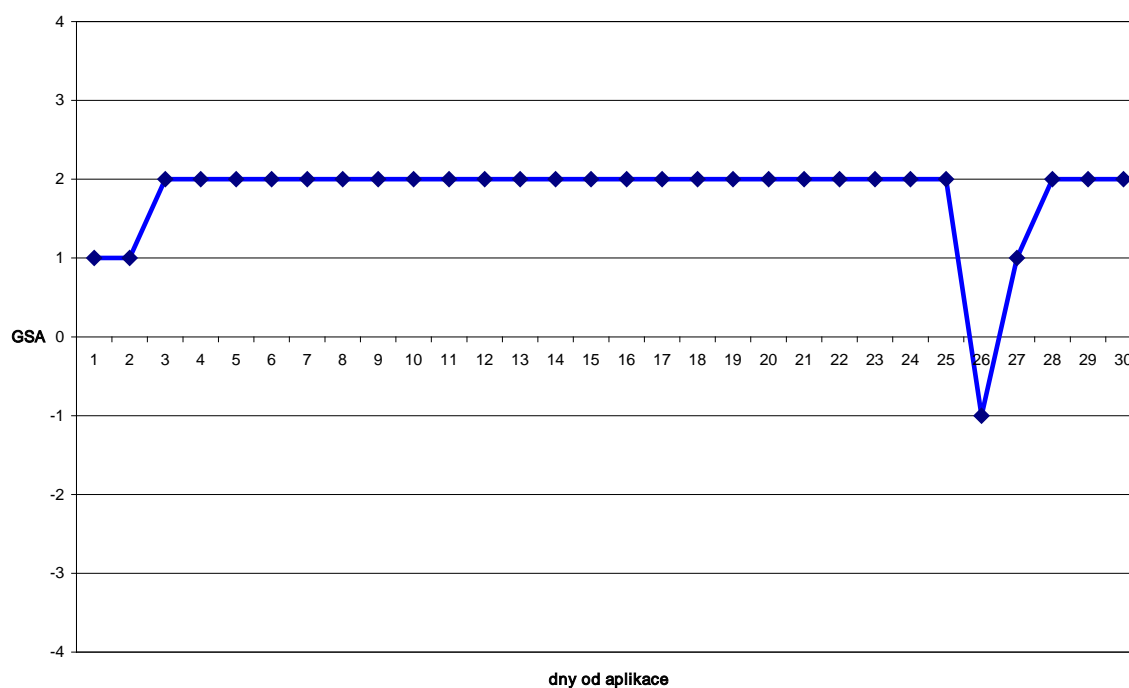
Kontrolní měření: 22. 7. 2006 (po 30 dnech od aplikace)

Modifikovaná Ashwortova škála	před aplikací	30 dní po aplikaci
Flexe P kolene	3	1
Flexe L kolene	2	1
Flexe P hlezna	1+	1
Flexe L hlezna	1+	1
Abdukce v kyčli bilaterálně	2	1+

Max. rozsah pohybu ve stupních	před aplikací	12 dní po aplikaci
Flexe P kolene	150	164
Flexe L kolene	148	150
Dorzální flexe P hlezna	96	112
Dorzální flexe L hlezna	74	114

Maximální abdukce v kyčelním kloubu při maximální flexi v kolenou a kyčlích (cm)	před aplikací	12 dní po aplikaci
	28	32

GSA (hodnocená rodičem):



Trvání efektu botulotoxinu (hodnocené rodičem): po 9 měsících stále ještě trvá (pacientka stále svede 90° dorsální flexi v hlezenním kloubu na obou dolních končetinách)

Vedlejší účinky: nějakou dobu po aplikaci se při smíchu projevuje močová inkontinence

Spokojenost s léčbou: ano

Úvahy o další léčbě botulotoxinem: ano, po odeznění stávajícího efektu terapie

Pacientka A6

Narozena: 14. 6. 2004

Diagnóza: DMO monoparéza levé horní končetiny

Botulotoxin aplikován poprvé

Aplikace dne 29. 6. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 100 MU

- m. pronator teres LHK 50 MU

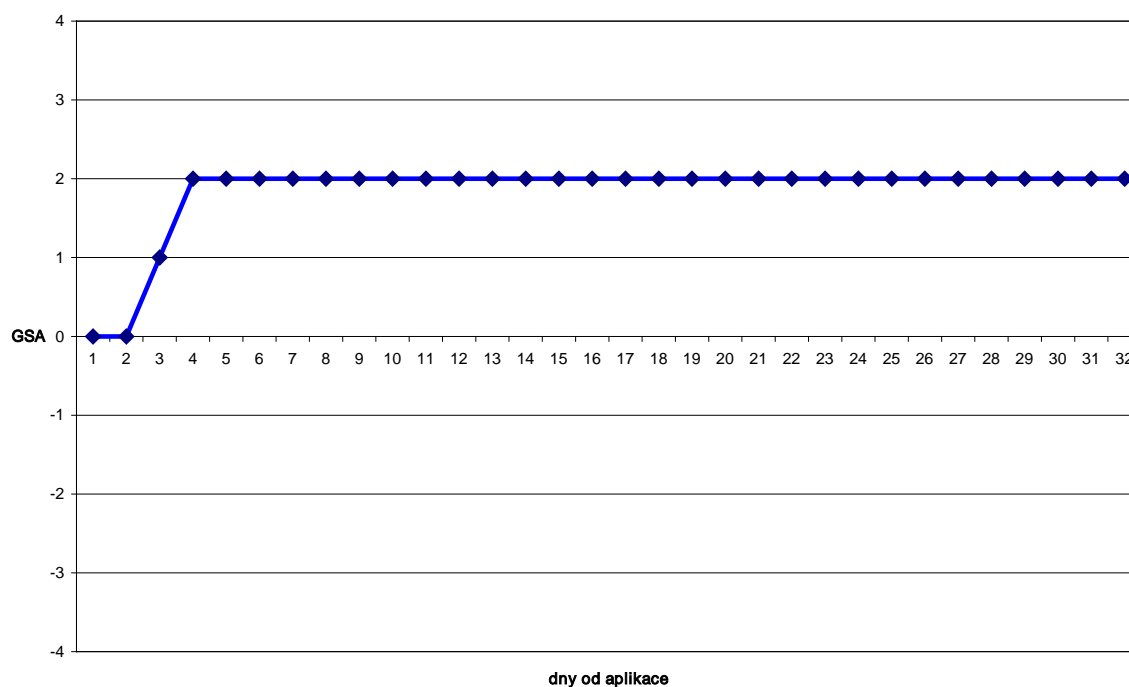
- m. biceps brachii LHK 50 MU

Kontrolní měření: 26. 7. 2006 (po 27 dnech od aplikace)

Modifikovaná Ashwortova škála	před aplikací	27 dní po aplikaci
Extenze L lokte	3	2

Max. rozsah pohybu ve stupních	před aplikací	27 dní po aplikaci
Extenze L lokte	88	124

GSA (hodnocená rodičem):



Trvání efektu botulotoxinu (hodnocené rodičem): nelze přesně určit

Vedlejší účinky : nevyskytly se

Spokojenost s léčbou: částečně

Úvahy o další léčbě botulotoxinem: prozatím neví

Pacient A7

Narozen: 16. 6. 1996

Diagnóza: st. p. herpetické meningoencefalitidě prodělané ve 13 měsíci věku, kvadruparéza

Botulotoxin aplikován poprvé

Aplikace dne 31. 8. 2003

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 510 U

- m. rectus femoris - bilaterálně 55 MU

- mediální hamstringy - bilaterálně 150 + 50 MU

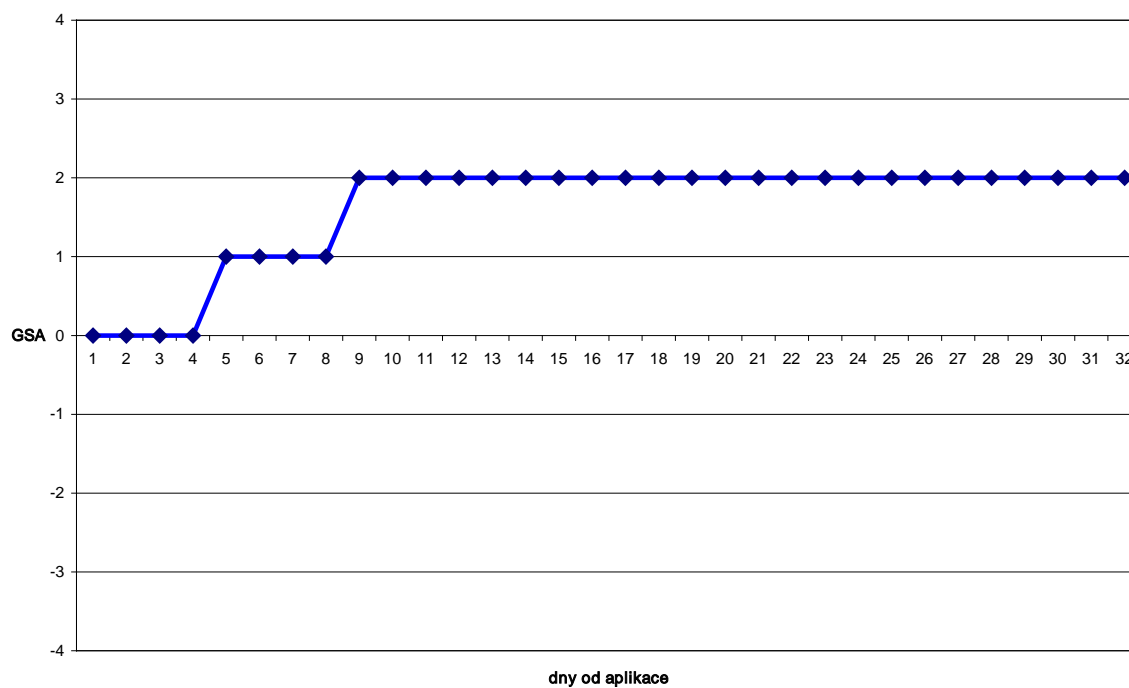
Kontrolní měření: 6. 11. 2006 (po 37 dnech od aplikace)

Modifikovaná Ashwortova škála	před aplikací	37 dní po aplikaci
Extenze P kolene	3	2
Extenze L kolene	3	2
Dorzální flexe P hlezna	4	3
Dorzální flexe L hlezna	3	3
Abdukce v kyčli bilaterálně	3	3

Max. rozsah pohybu ve stupních	před aplikací	37 dní po aplikaci
Extenze P kolene	-16	-4
Extenze L kolene	-20	0
Dorzální flexe P hlezna	77	108
Dorzální flexe L hlezna	96	106

Maximální abdukce v kyčelním kloubu při maximální flexi v kolenou a kyčlích (cm)	před aplikací	37 dní po aplikaci
	56	59

GSA (hodnocená rodičem):



Trvání efektu botulotoxinu (hodnocené rodičem): po devíti měsících doznívá

Vedlejší účinky: nevyskytly se

Spokojenost s léčbou: ano

Úvahy o další léčbě botulotoxinem: ano, v odstupu přibližně deseti měsíců po první aplikaci

Pacient A8a

Narozen: 31. 10. 2004

Diagnóza: DMO diparéza

Botulotoxin aplikován poprvé

Aplikace dne 29. 6. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 400 MU

- m. gastrocnemius - bilaterálně

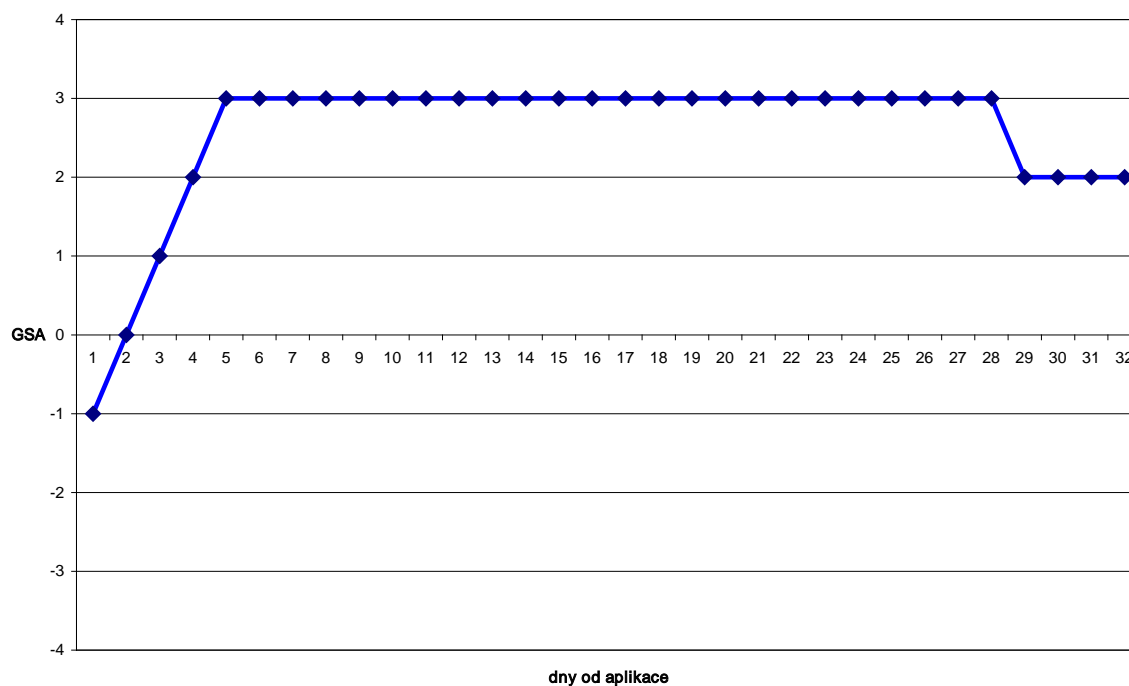
100 + 100 MU

Kontrolní měření: 20. 7. 2006 (po 21 dnech po aplikaci)

Modifikovaná Ashwortova škála	před aplikací	21 dní po aplikaci
Dorzální flexe P hlezna	1+	0
Dorzální flexe L hlezna	2	0

Max. rozsah pohybu ve stupních	před aplikací	21 dní po aplikaci
Dorzální flexe P hlezna	84	110
Dorzální flexe L hlezna	88	108

GSA (hodnocená rodičem):



Trvání efektu botulotoxinu (hodnocené rodičem): 4 - 5 měsíců

Vedlejší účinky: v den aplikace jednorázově křeče v DKK

Spokojenost s léčbou: ano, nevěděli co očekávat

Úvahy o další léčbě botulotoxinem: rozhodně ano

Pacient A8b

Botulotoxin aplikován podruhé

Aplikace dne 4. 1. 2007

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 450 MU

- m. gastrocnemius - bilaterálně 80 + 80 MU
- mediální hamstringy - bilaterálně 65 MU

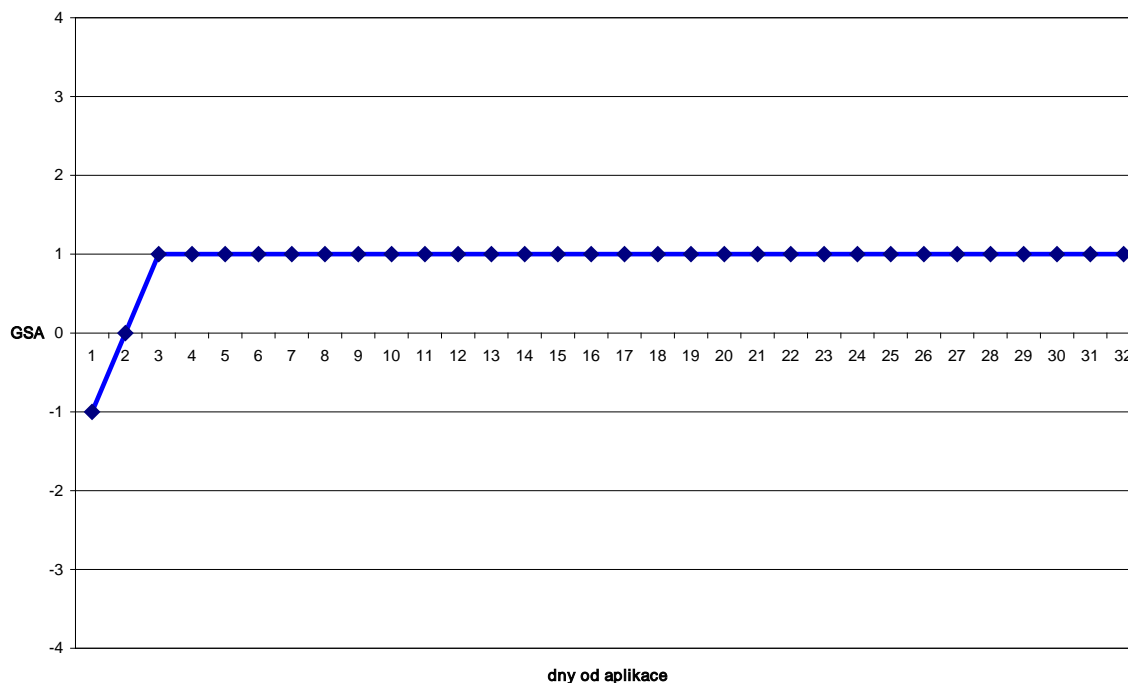
kontrolní měření 1. 2. 2007 (po 28 dnech od aplikace)

Modifikovaná Ashwortova škála	před aplikací	28 dní po aplikaci
Extenze P kolene	1	0
Extenze L kolene	1	0
Dorzální flexe P hlezna	1	0
Dorzální flexe L hlezna	1	0
Abdukce v kyčli bilaterálně	2	1

Max. rozsah pohybu ve stupních	před aplikací	28 dní po aplikaci
Extenze P kolene	-4	0
Extenze L kolene	-2	0
Dorzální flexe P hlezna	88	94
Dorzální flexe L hlezna	92	96

Maximální abdukce v kyčelním kloubu při maximální flexi v kolenou a kyčlích (cm)	před aplikací	28 dní po aplikaci
	29	33

GSA (hodnocená rodičem):



Trvání efektu botulotoxinu (hodnocené rodičem): po 2,5 měsíci stále trvá

Vedlejší účinky: nevyskytly se

Spokojenost s léčbou: ano, ale efekt terapie nebylo možno zužitkovat a podpořit rehabilitací, protože pacient čtyři dny po aplikaci onemocněl pátou infekční nemocí

Úvahy o další léčbě botulotoxinem: ano, po odeznění stávajícího efektu

Další informace: došlo k rozvoji motorických dovedností horních končetin, během dvou měsíců po druhé aplikaci zvládá samostatný stoj i samostatné kroky

6.1.2 Souhrn změn spasticity podle modifikované Ashwortovy škály

Podle předpokladu došlo u všech pacientů k redukci projevů spasticity. Pokud budeme porovnávat průměrné zlepšení jednotlivých pacientů (tabulka 6), pak nejméně výrazné zlepšení bylo zaznamenáno u pacienta A7 (\emptyset 0,6) a nejvýraznější u pacienta A8 v případě jeho první aplikace botulotoxinu (\emptyset 2,5).

Celkový průměr zlepšení sledovaných pacientů byl o 1,15 stupně na modifikované Ashworthově škále spasticity.

Tabulka 6

pacient	průměrné zlepšení o (stupně dle Asworta)
A1	0,75
A2	0,93
A3	1
A4	1,2
A5	1,2
A6	1
A7	0,6
A8b	2,5
A8a	1,2

6.1.3 Souhrn změn rozsahu pohybu

Pokud bych chtěla sumarizovat změny v maximálním rozsahu pohybu v kloubech, pak bych odkázala na výše zmíněné výsledky měření. V globálu se dá říci, že u pacientů A1, A2, A3 a A8b došlo ke zlepšení minimálnímu až mírnému. U pacientů A6, A7 a A8a bylo zlepšení výrazné. Pacient A4 vykazoval výraznější zlepšení na původně více postižené končetině. U pacientky A5 došlo k znatelnějšímu zlepšení na původně horší končetině při rozsahu pohybu v hlezenním kloubu, ale naproti tomu se zvětšil i rozsah pohybu na méně zasažené končetině v kloubu kolenním.

6.1.4 Souhrn změn vzdáleností mediálních kondylů tibie

Vzdálenost mediálních kondylů tibie při maximálně flektovaném koleni a kyčli byla měřena pouze u sedmi pacientů (A1, A2, A3, A4, A5, A7, A8b)

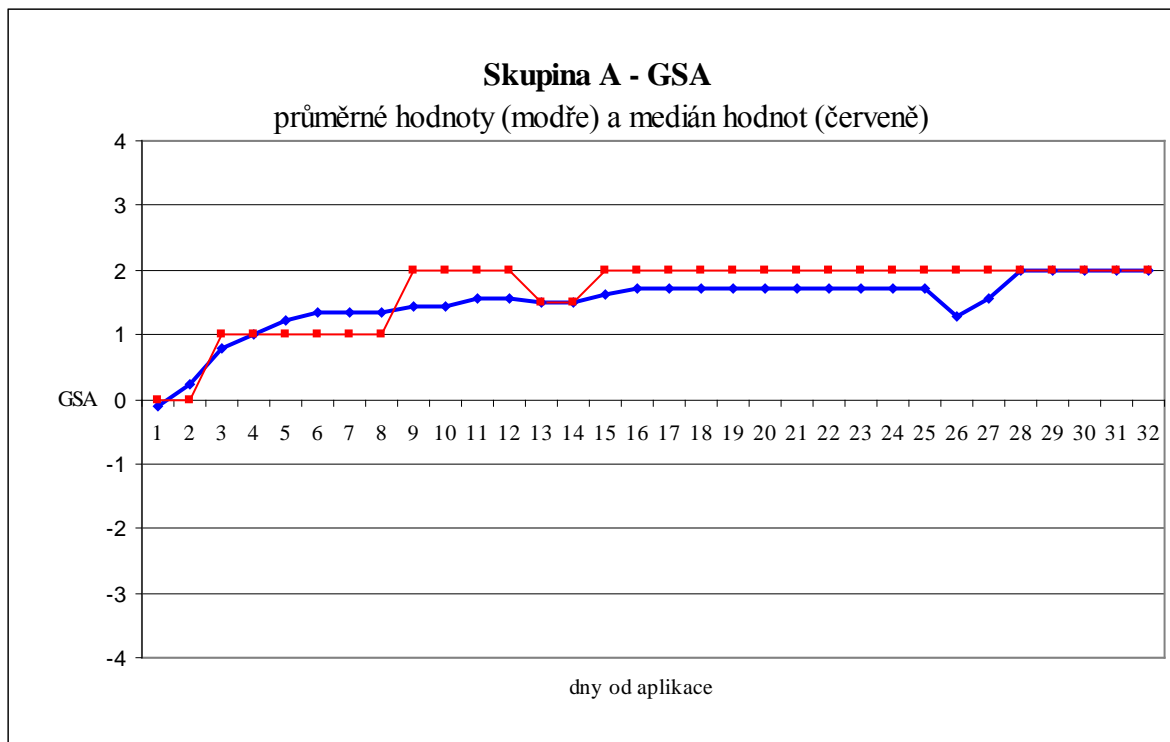
U pacientů A1 a A4 se nepodařilo dosáhnout zlepšení, u ostatních pacientů ke zlepšení došlo (viz. tabulka 7).

Tabulka 7

pacient	zvětšení vzdálenosti mediálních kondylů tibie o
A1	0 cm
A2	2 cm
A3	1 cm
A4	0 cm
A5	4 cm
A7	3 cm
A8b	4 cm

6.1.5 Souhrn všech údajů GSA

V grafu (obrázek 2) je vidět průměrný a mediální průběh vývoje spastických svalů po aplikaci botulotoxinu u skupiny probandů označené A. Je potřeba zmínit, že pouze do dvanáctého dne po aplikaci jsou dostupné údaje od všech probandů. Od dvanáctého dne byl průměr a medián počítán pouze z osmi údajů, od šestnáctého dne ze sedmi, od dvacátého osmého ze šesti a od třicátého jen ze čtyř údajů.



Obrázek 2

Z grafu je zcela zřejmý trend vývoje napětí svalů – zvyšující se hodnota GSA znamená snižující se napětí (pokles spasticity). Z průběhu mediánu by se dalo říci, že 50% pacientů teoreticky dosáhlo třetího dne mírného zlepšení a devátého dne od aplikace středního zlepšení, které až na třináctý a čtrnáctý den, trvalo minimálně do třicátého druhého dne po aplikaci. (Další údaje nejsou k dispozici.)

V reálu dosáhlo středního zlepšení (GSA=2) ke čtvrtému dni od aplikace 33% pacientů (tři z devíti), k patnáctému dni pak 66% (šest z devíti). Výrazného zlepšení (GSA=3) dosáhl pouze jediný pacient (11%), a to pátého dne po aplikaci.

Je ale třeba říci, že vzhledem k počtu probandů jsou nasbíraná data a uvedený graf pouze minimálními informacemi, z nichž lze jen stěží dělat závěr.

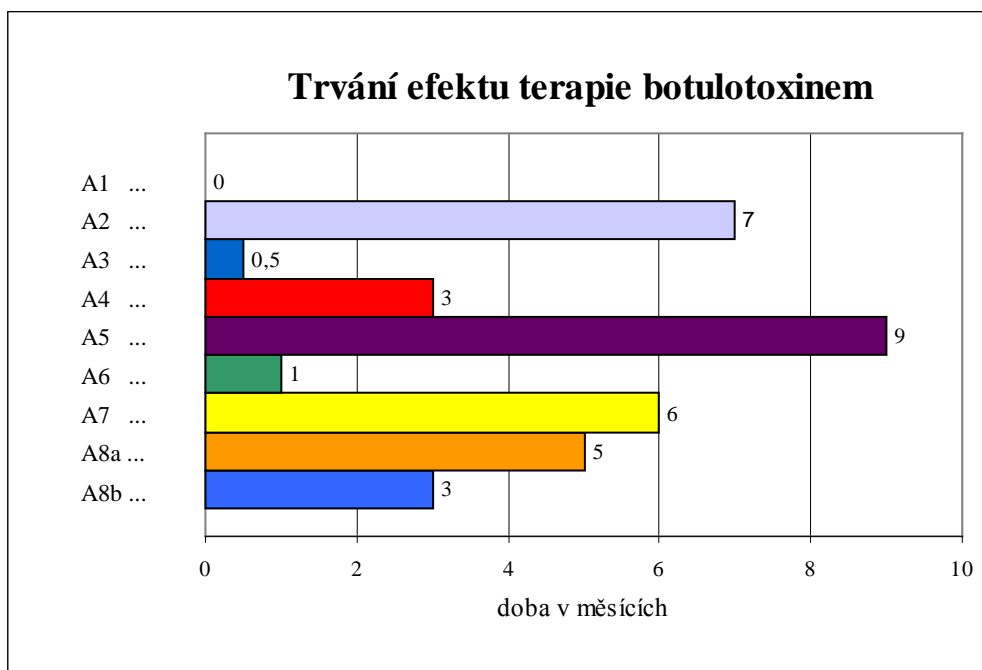
Pět pacientů zaznamenalo změnu hned první den po aplikaci, jeden zaznamenal změnu třetí den, jeden pátý den a jeden jedenáctý den. Jeden pacient údajně nezaznamenal změnu stavu vůbec. U pěti pacientů byly první zaznamenané změny pozitivní, tedy ve smyslu sníženého napětí svalů. U tří pacientů byly první pozorované změny negativní, tedy ve smyslu zvýšeného napětí svalů. U všech tří se tento stav ale během 24 hodin změnil ve stejnou situaci, jaká byla před aplikací a během dalších 24 hodin došlo k uvolnění svalového napětí.

6.1.6 Trvání efektu terapie

Doba trvání efektu terapie byla zjišťována telefonicky. Nashromážděné údaje neprokázaly, že by délka působení botulotoxinu u sledované skupinky pacientů souvisela s léčebnou dávkou, diagnózou nebo věkem.

U pacientů A1 (druhá aplikace) a A3 (první aplikace) nepozorovali rodiče žádné účinky, nebo jen minimální. Pacientka A6 byla kontrolována po měsíci od své první aplikace a efekt terapie byl zřejmý, avšak celkovou dobu působení botulotoxinu na svaly nedokáže rodiče přesně určit. U pacienta A4 (první aplikace) trvalo uvolnění svalů tři měsíce, a poté velmi rychle odeznělo. Pacient A8 absolvoval aplikaci v době studie dvakrát, poprvé (první aplikace v historii léčby) byly účinky botulotoxinu zřejmé pět měsíců, po druhé aplikaci efekt stále trvá (nyní tři měsíce). Pacient A7 absolvoval injekční podání léčiva poprvé před šesti měsíci a efekt v tuto chvíli doznívá. Patientky A2 a A5 absolvovaly ve svém životě léčbu botulotoxinem vícekrát. A5 čtyřikrát a A2 šestkrát (z toho poslední tři ve FNM). Obě udávají shodně dobu efektu jedné aplikace obvykle zhruba devět měsíců. U pacientky A2 ale tentokrát mělo svalové uvolnění poněkud kratší trvání, přibližně sedm měsíců.

Zmíněné údaje jsou pro přehlednost zaneseny do grafu (obrázek 3):



Obrázek 3

6.1.7 Botox® versus Dysport®

Od porovnávání rozdílnosti efektu terapie mezi pacienty léčenými různými preparáty bylo upuštěno, vzhledem k tomu, že Botox® byl využit pouze v jediném případě (A2). U všech ostatních pacientů byl aplikován Dysport®.

6.1.8 Nežádoucí účinky

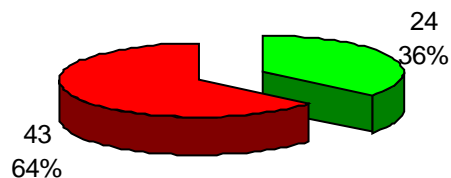
Nežádoucí účinky se vyskytly u tří pacientů, tedy ve 33%. U pacientky A3 se v den aplikace zvýraznily projevy spasticity, což ale rodiče přikládají na vrub stresu způsobenému cestováním a návštěvou nemocnice. Pacientka A5 trpěla zhruba čtrnáct dní po aplikaci, ve chvílích kdy se smála, močovou inkontinencí. U pacienta A8 se zhruba po pěti hodinách od aplikace jednorázově vyskytly křeče svalů dolních končetin.

6.1.9 Spokojenost rodičů s léčbou svých dětí botulotoxinem

Na základě telefonického nebo osobního rozhovoru s rodiči uvádím přehled spokojenosti rodičů s léčbou, která byla jejich dětem nabídnuta. Spokojení až nadšeni léčbou byli rodiče čtyř pacientů (A2, A5, A7, A8), dvakrát rodiče nebyli ani spokojení ani nespokojení (A4 a A6), rodiče pacientky A3 byli zklamaní a rodiče pacienta A1 dokonce rozzlobení.

6.2 Skupina B – pacienti zaslavší GSA tabulku

Dotazníky (tabulka GSA) byly předány šedesáti sedmi probandům. K 31. březnu 2007 byla návratnost dat 36%, poštou přišlo zpět pouhých 24 dotazníků - v grafu zeleně (obrázek 4). Zbylých čtyřicet tři dotazníků se nevrátilo. Otázkou zůstává, jaký podíl na 64% nenavrácených dat (v grafu červeně) mají sami probandi a do jaké míry má na tomto údaji podíl pošta.



Obrázek 4

Do skupiny B byli zařazeni pacienti, kterým bylo v době aplikace od 2,75 do 14,17 let, průměrný věk probandů byl 6,87 let. Sledováno bylo devět dívek a čtrnáct chlapců, jednomu chlapci byl botulotoxin aplikován v době zpracovávání této práce dvakrát, jeden chlapec zaslal vyplněné dvě tabulky s GSA (jednu pro horní končetiny a jednu pro dolní končetiny). Celkem bylo tedy zpracovááno 25 tabulek GSA.

6.2.1 Výchozí informace o pacientech skupiny B

Pacientka B1

Narozena: 16. 9. 2000

Diagnóza: DMO spastická triparéza

Botulotoxin aplikován poprvé

Aplikace dne 27. 4. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 420 MU

- m. rectus femoris - bilaterálně	30 MU
- mediální hamstringy - bilaterálně	80 MU
- m. gastrocnemius - bilaterálně	50 + 50 MU

Pacient B2

Narozen: 30. 5. 1998

Diagnóza: DMO diparéza

Botulotoxin aplikován poprvé

Aplikace dne 25. 5. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 660 MU

- m. gastrocnemius - dx 180 + 180 MU
- m. gastrocnemius - sin 75 + 75 MU
- m. soleus - dx 50 + 50 + 50 MU

Pacientka B3

Narozena: 1. 7. 2002

Diagnóza: DMO kvadruparéza s levostrannou převahou

Botulotoxin aplikován podruhé

Aplikace dne 15. 6. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 390 MU

- mediální hamstringy - bilaterálně 75 MU
- m. gastrocnemius - bilaterálně 60 + 60 MU

Pacient B4

Narozen: 24. 2. 2002

Diagnóza: DMO diparéza

Botulotoxin aplikován popáté

Aplikace dne 15. 6. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 540 MU

- m. rectus femoris - bilaterálně 50 MU
- mediální hamstringy - bilaterálně 100 MU
- m. gastrocnemius - bilaterálně 60 + 60 MU

Pacientka B5

Narozena: 15. 12. 2000

Diagnóza: DMO kvadruparéza

Botulotoxin aplikován poprvé

Aplikace dne 22. 6. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 300 MU

- m. rectus femoris - bilaterálně	20 MU
- mediální hamstringy - bilaterálně	50 MU
- m. gastrocnemius - bilaterálně	40 + 40 MU

Pacient B6

Narozen: 3. 4. 2003

Diagnóza: DMO kvadruparéza s pravostrannou převahou

Botulotoxin aplikován poprvé

Aplikace dne 20. 7. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 300 MU

- m. rectus femoris - bilaterálně	30 MU
- mediální hamstringy - bilaterálně	60 MU
- m. gastrocnemius - bilaterálně	30 + 30 MU

Pacient B7

Narozen: 20. 8. 1996

Diagnóza: DMO kvadruparéza

Botulotoxin aplikován potřetí

Aplikace dne 20. 7. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 750 MU

- m. rectus femoris - bilaterálně	60 MU
- mediální hamstringy - bilaterálně	120 MU
- laterální hamstringy - bilaterálně	120 MU
- m. pronator teres - sin	50 MU
- flexory lokte na předloktí - sin	50 MU
- m. biceps brachii - sin	50 MU

Pacient B8

Narozen: 21. 3. 2002

Diagnóza: DMO diparéza či kvadruparéza (nelze zcela přesně určit)

Botulotoxin aplikován poprvé

Aplikace dne 27. 7. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 520 MU

- m. gastrocnemius - bilaterálně 130 + 130 MU

Pacient B9

Narozen: 6. 6. 1997

Diagnóza: DMO spastická diparéza

Botulotoxin aplikován poprvé

Aplikace dne 27. 7. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 1000 MU

- m. gastrocnemius - bilaterálně 250 + 250 MU

Pacientka B10

Narozena: 7. 5. 1992

Diagnóza: dystonie, myoklonie (není zcela jasná)

Botulotoxin aplikován podeváté

Aplikace dne 27. 7. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 450 MU

- m. rectus femoris – dx. 100 MU
- mediální hamstringy – dx. 100 MU
- m. deltoideus – dx. 100 MU
- m. triceps brachii – dx. 100 MU
- m. pectoralis major – dx. 50 MU

Pacient B11

Narozen: 9. 8. 2003

Diagnóza: DMO diparéza

Botulotoxin aplikován potřetí

Aplikace dne 31. 8. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 360 MU

- mediální hamstringy - bilaterálně 80 MU

- m. gastrocnemius - bilaterálně 50 + 50 MU

Pacient B12

Narozen: 30. 11. 1992

Diagnóza: DMO diparéza

Botulotoxin aplikován potřetí

Aplikace dne 31. 8. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 500 MU

- m. rectus femoris - bilaterálně 50 MU

- adduktory kyčelního kloubu - bilaterálně 50 MU

- mediální hamstringy - bilaterálně 150 MU

Pacientka B13

Narozena: 24. 11. 1992

Diagnóza: DMO kvadruparéza

Botulotoxin aplikován potřetí

Aplikace dne 5. 10. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 500 MU

- m. rectus femoris - bilaterálně 50 MU

- laterální hamstringy - bilaterálně 50 MU

- mediální hamstringy - bilaterálně 100 + 50 MU

Pacient B14

Narozen: 16. 10. 2003

Diagnóza: DMO levostranná hemiparéza

Botulotoxin aplikován potřetí

Aplikace dne 5. 10. 2006

Aplikován: Botox® v celkovém množství 100 U

- m. gastrocnemius – sin. 35 + 35 U

- m. soleus – sin. 10 + 10 + 10 U

Pacientka B15

Narozena: 30. 1. 2004

Diagnóza: DMO pravostranná hemiparéza

Botulotoxin aplikován poprvé

Aplikace dne 26. 10. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 330 MU

- m. gastrocnemius – dx. 150 + 150 MU

- m. soleus – dx. 10 + 10 + 10 MU

Pacient B16

Narozena: 25. 3. 1998

Diagnóza: DMO diparéza s tetra distribucí

Botulotoxin aplikován počtvrté

Aplikace dne 26. 10. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 300 MU

- m. rectus femoris - bilaterálně 150 MU

Pacient B17

Narozen: 13. 12. 1997

Diagnóza: DMO kvadruparéza

Botulotoxin aplikován popáté

Aplikace dne 26. 10. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 540 MU

- m. rectus femoris - bilaterálně 50 MU
- mediální hamstringy - bilaterálně 80 MU
- m. gastrocnemius - bilaterálně 70 + 70 MU

Pacientka B18

Narozena: 28. 9. 1999

Diagnóza: DMO levostranná hemiparéza

Botulotoxin aplikován poprvé

Aplikace dne 2. 11. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 490 MU

- m. gastrocnemius – dx. 50 + 50 MU
- m. gastrocnemius – sin. 60 + 60 MU
- m. soleus – sin. 60 + 60 MU
- m. tibialis posterior – sin. 50 + 50 + 50 MU

Pacientka B19

Narozena: 5. 7. 2003

Diagnóza: DMO diparéza

Botulotoxin aplikován potřetí

Aplikace dne 14. 12. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 420 MU

- mediální hamstringy – sin. 100 MU
- m. gastrocnemius - bilaterálně 80 + 80 MU

Pacient B20

Narozen: 1. 2. 2004

Diagnóza: DMO diparéza

Botulotoxin aplikován poprvé

Aplikace dne 14. 12. 2006

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 420 MU

- m. rectus femoris - bilaterálně 50 MU
- mediální hamstringy - bilaterálně 60 MU
- m. gastrocnemius - bilaterálně 50 + 50 MU

Pacient B21

Narozen: 4. 4. 1999

Diagnóza: DMO diparéza

Botulotoxin aplikován počtvrté

Aplikace dne 4. 1. 2007

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 250 MU

- mediální hamstringy - dx 250 MU

Pacient B22

Narozen: 1. 10. 1997

Diagnóza: DMO diparéza

Botulotoxin aplikován podruhé

Aplikace dne 18. 1. 2007

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 600 MU

- m. rectus femoris - bilaterálně 100 MU
- mediální hamstringy – bilaterálně 100 MU
- laterální hamstringy – bilaterálně 100 MU

Pacient B23

Narozen: 24. 11. 2000

Diagnóza: DMO diparéza, hydrocefalus

Botulotoxin aplikován podruhé

Aplikace dne 18. 1. 2007

Aplikován: Dysport® v celkovém množství 300 MU

- mediální hamstringy - bilaterálně 100 + 50 MU

Pacient B24

Narozen: 30. 5. 1998

Diagnóza: DMO diparéza

Botulotoxin aplikován podruhé

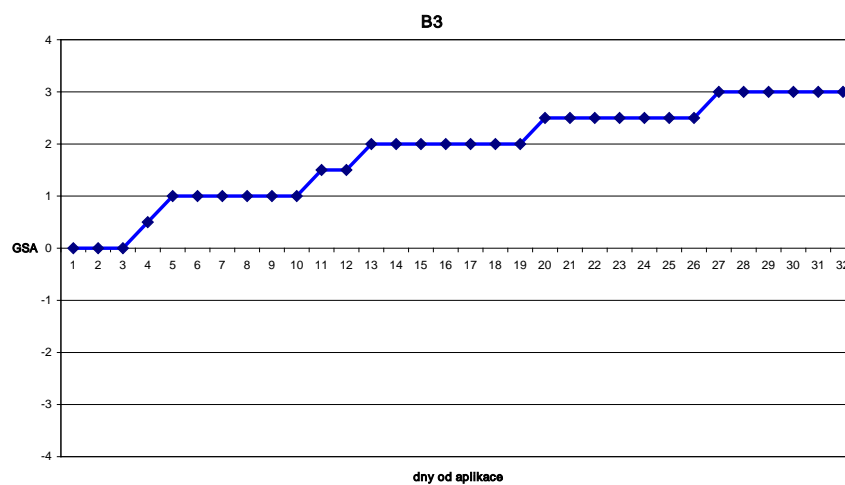
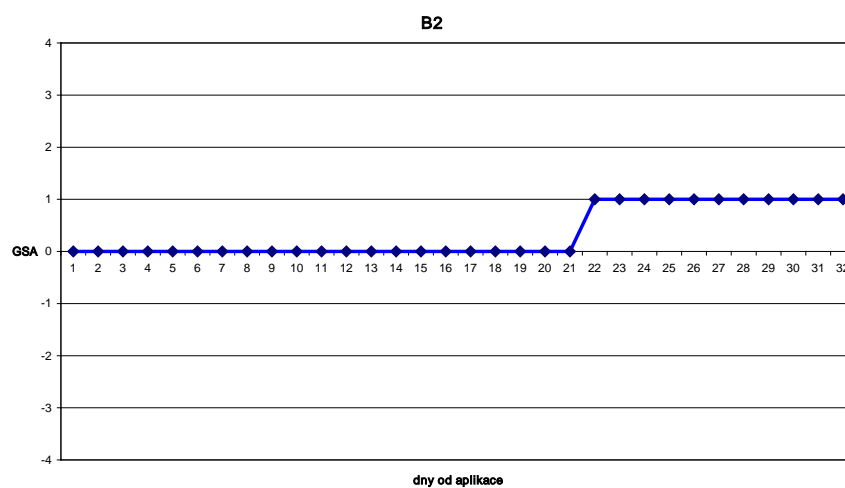
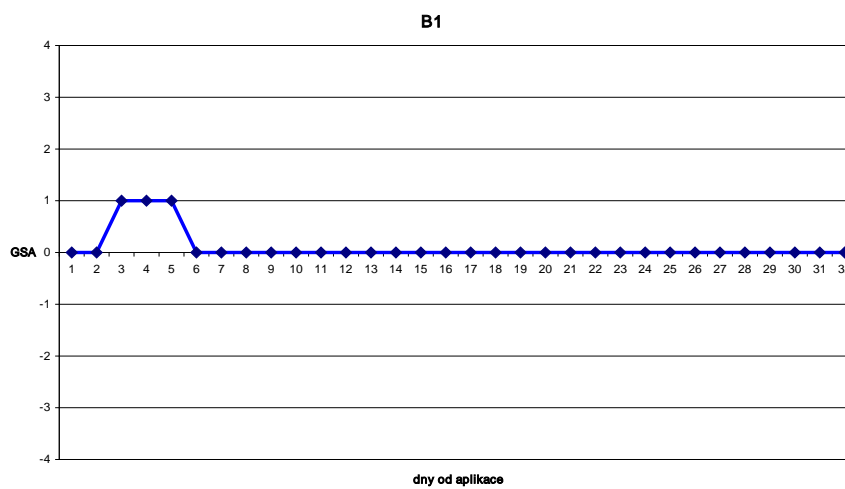
Aplikace dne 18. 1. 2007

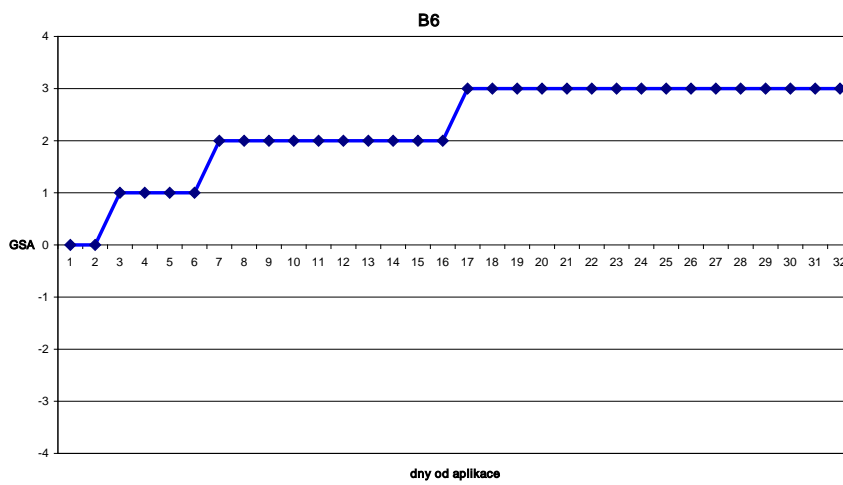
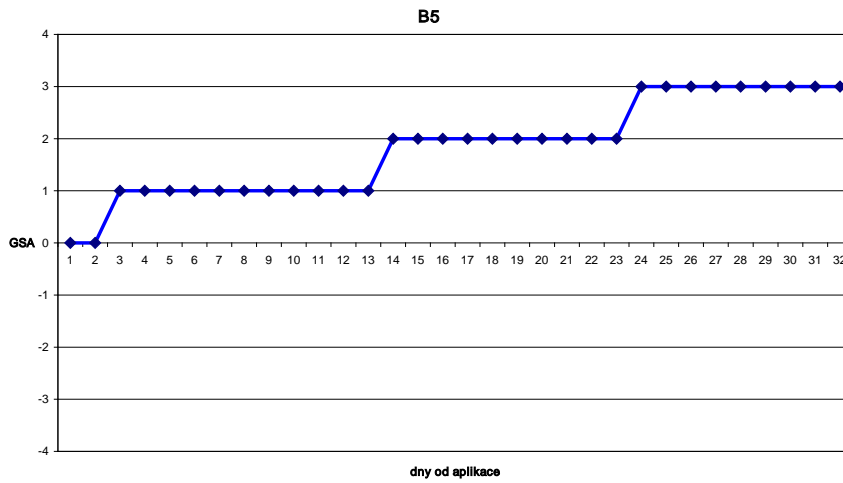
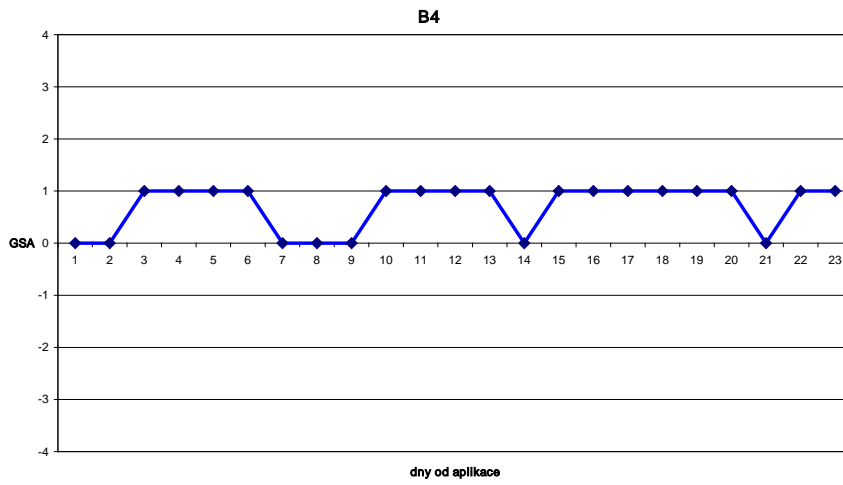
Aplikován: Dysport® v celkovém množství 890 MU

- m. gastrocnemius - bilaterálně 170 + 170 MU

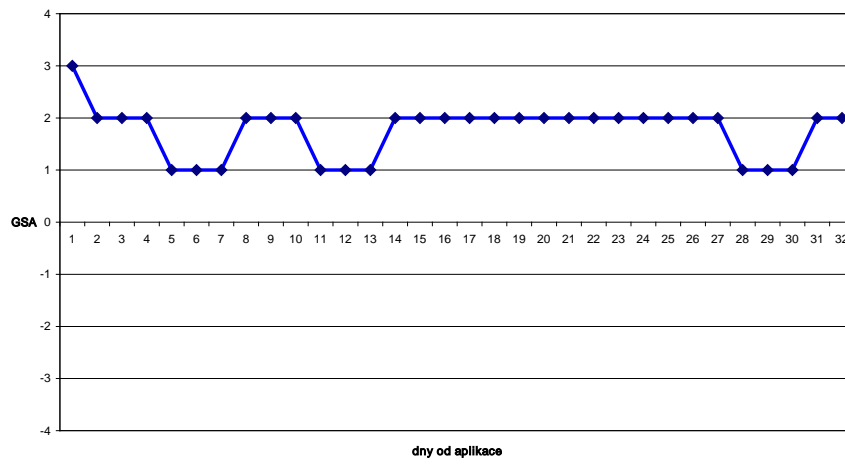
- m. soleus – dx. 70 + 70 + 70 MU

6.2.2 GSA pacientů B1 – B24

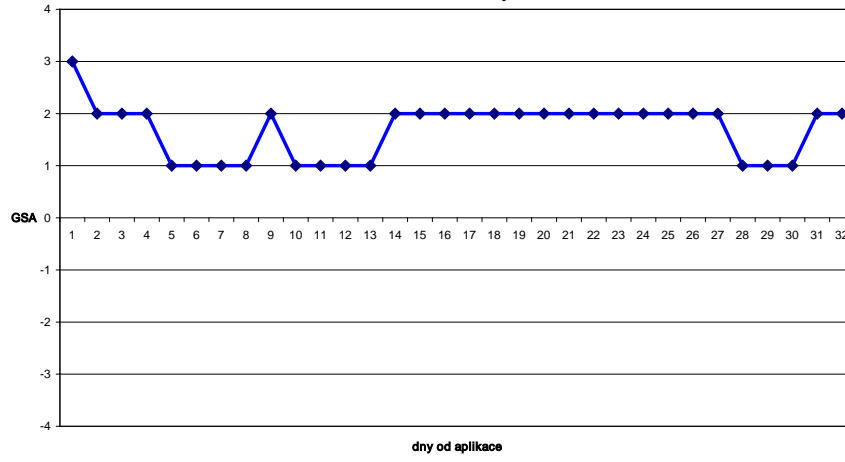




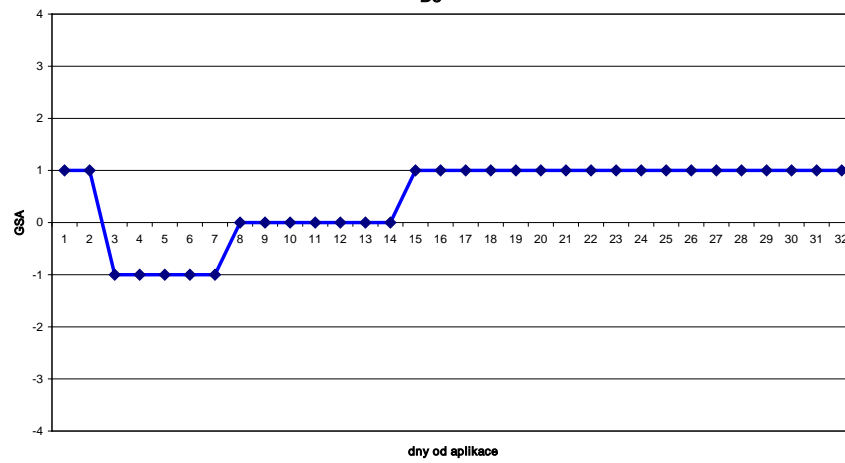
B7 - horní končetiny

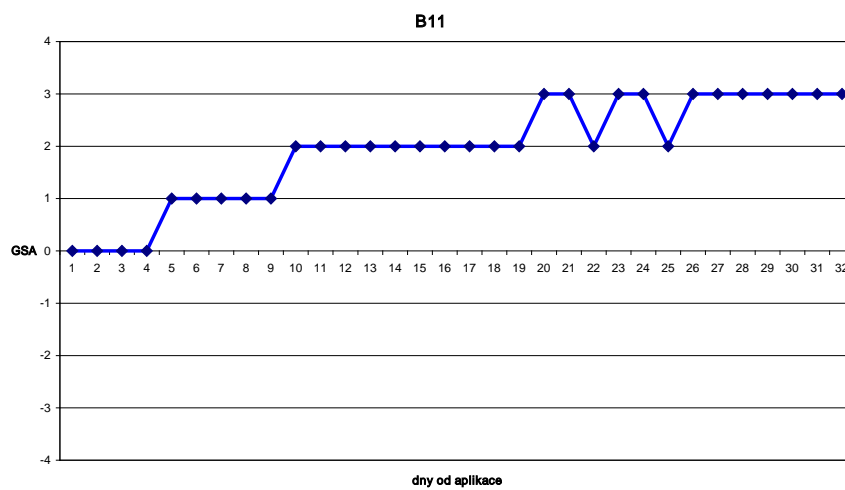
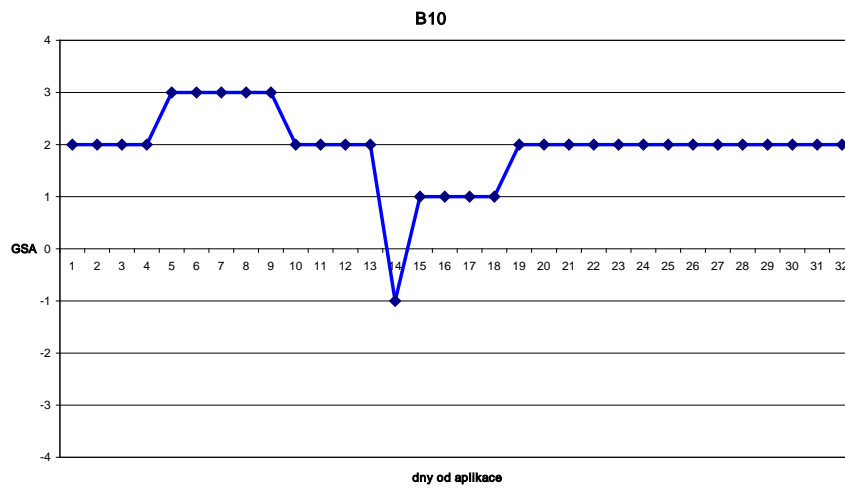
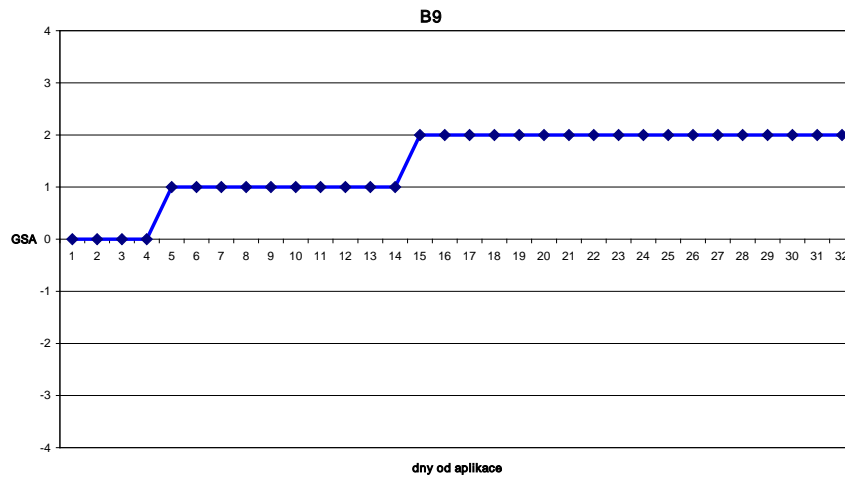


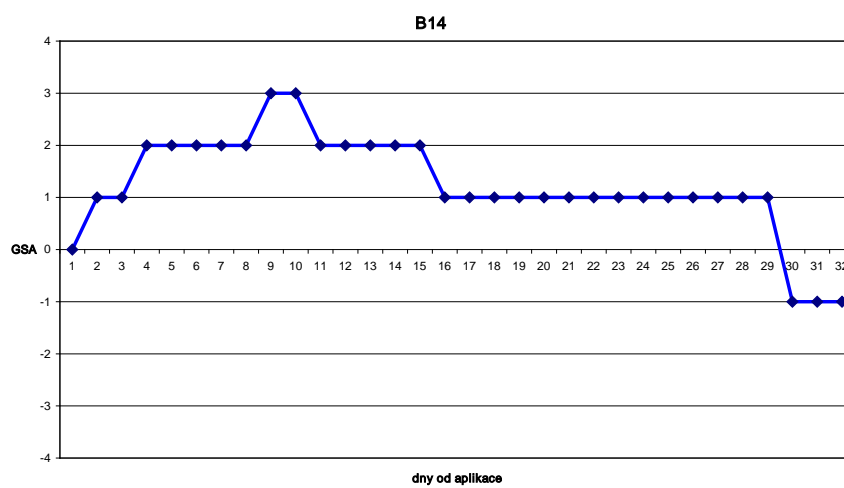
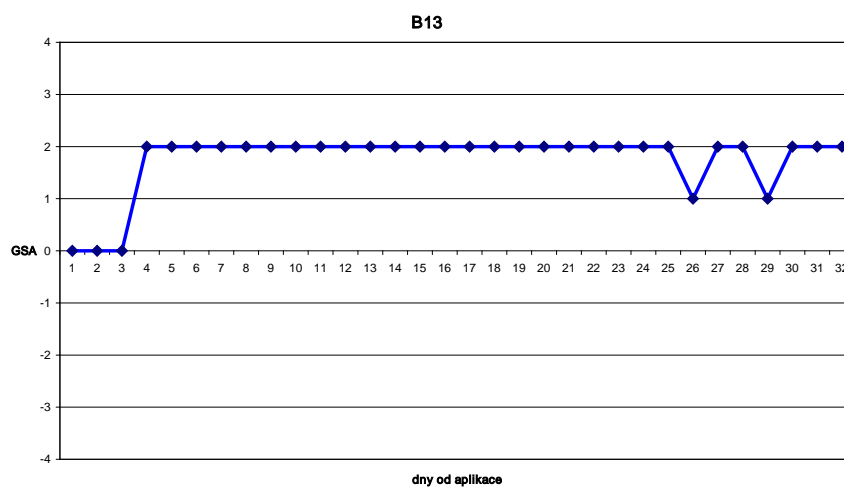
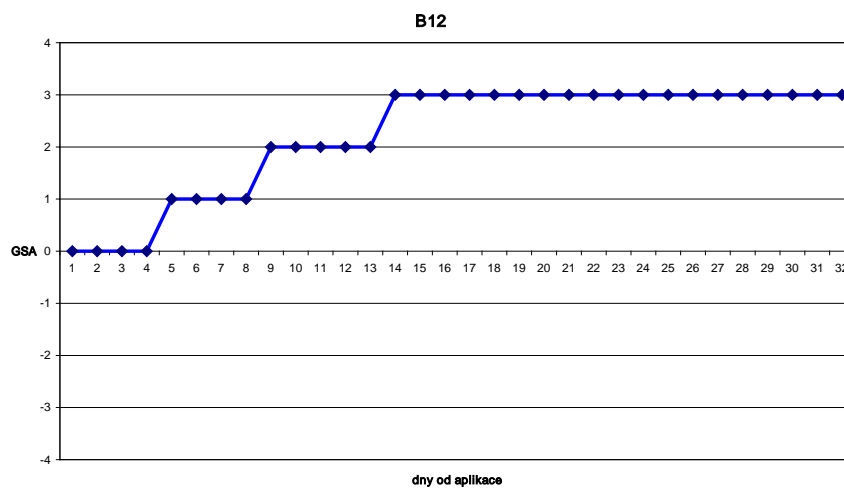
B7 - dolní končetiny

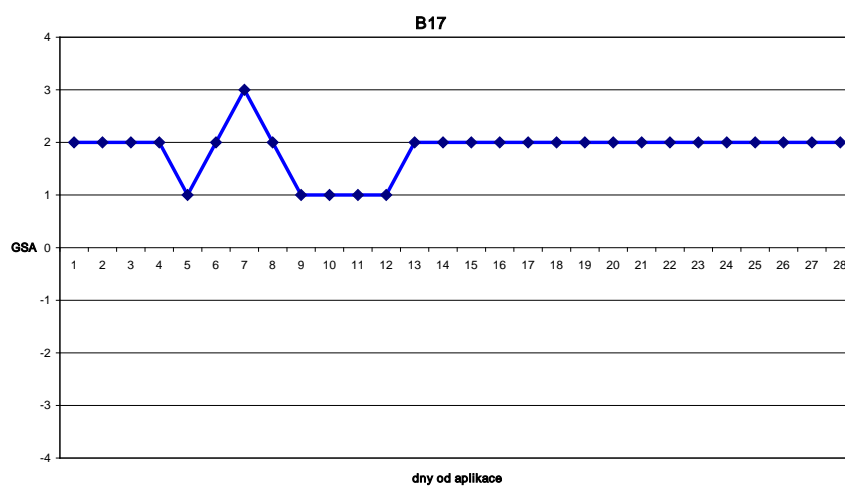
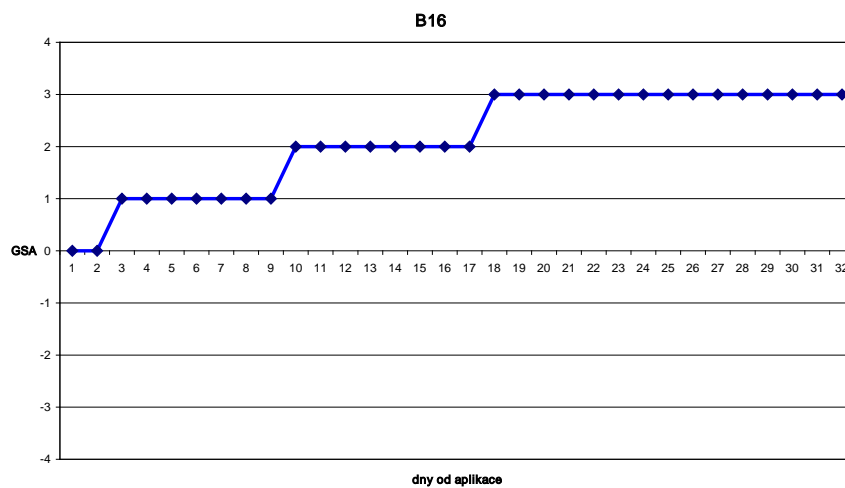
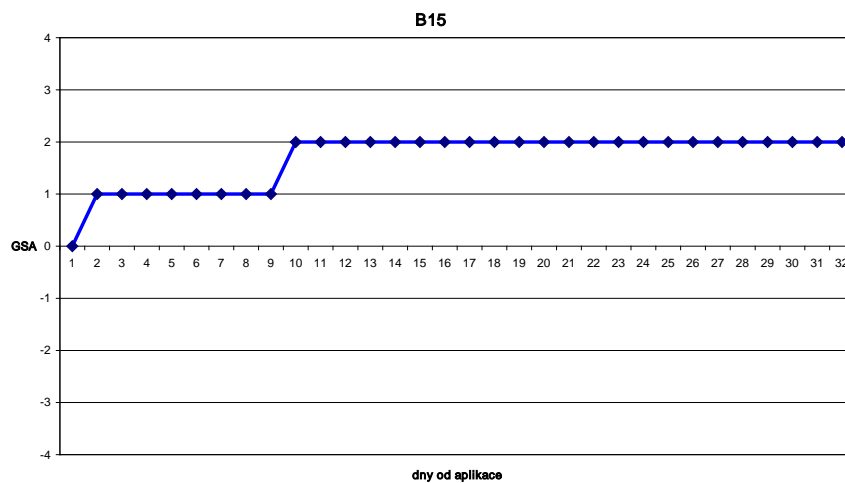


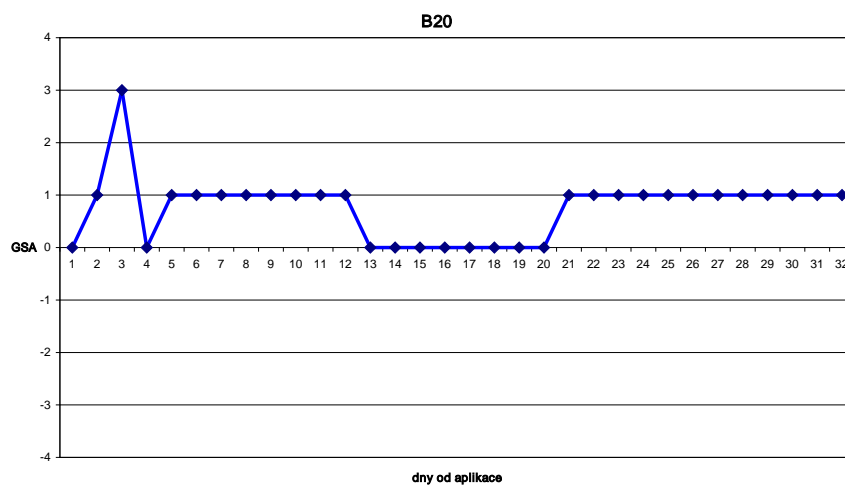
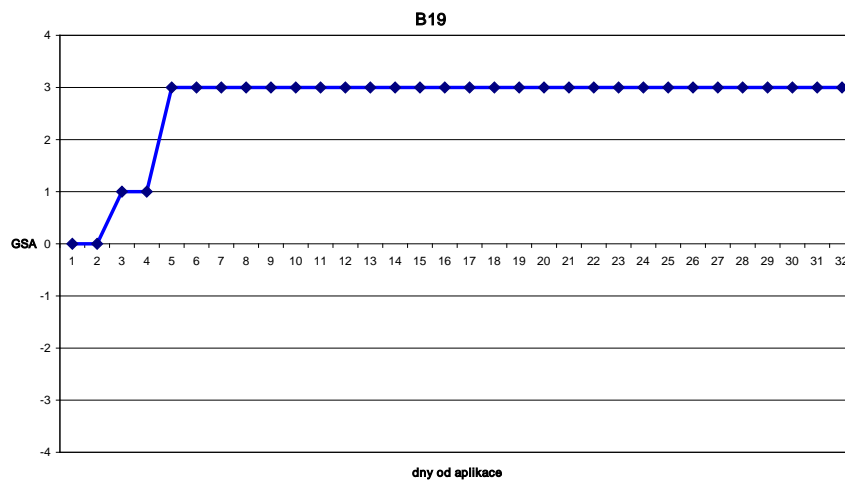
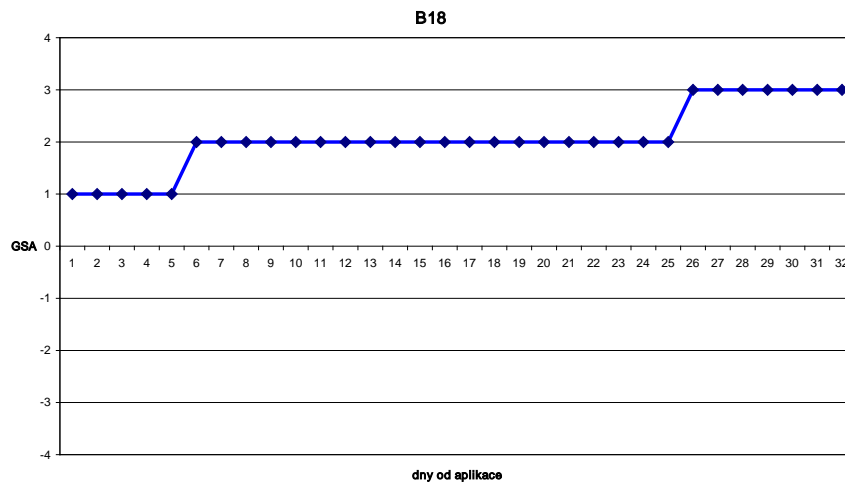
B8

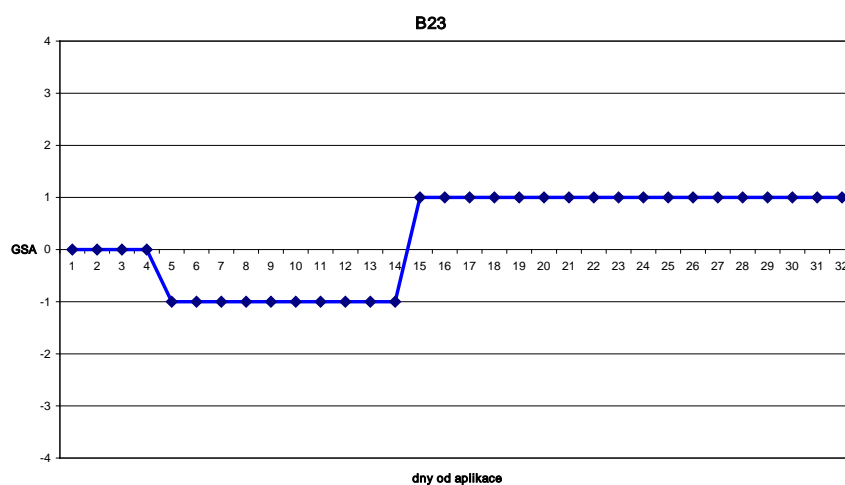
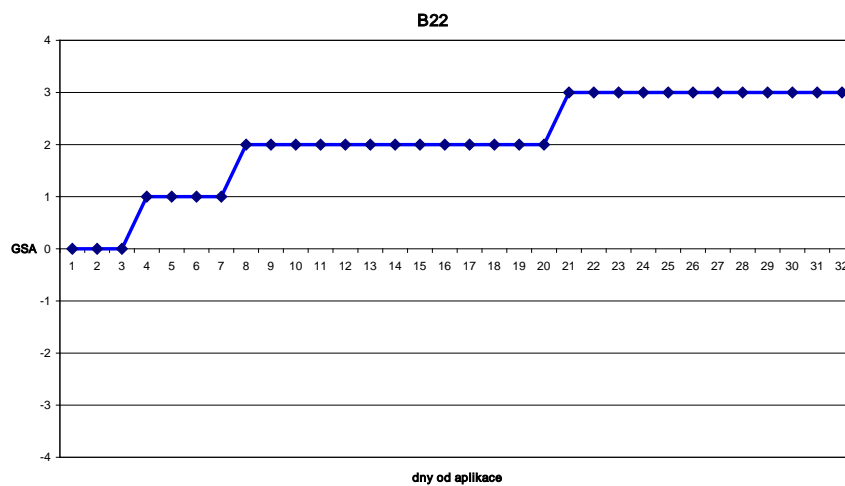
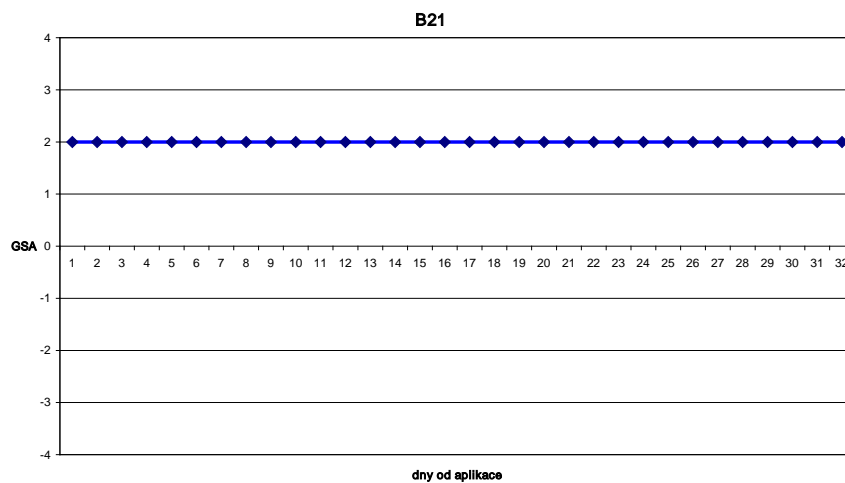


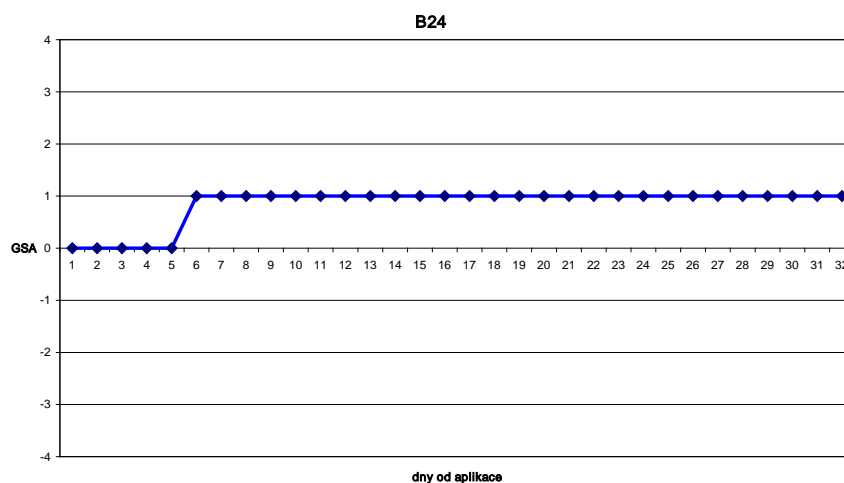






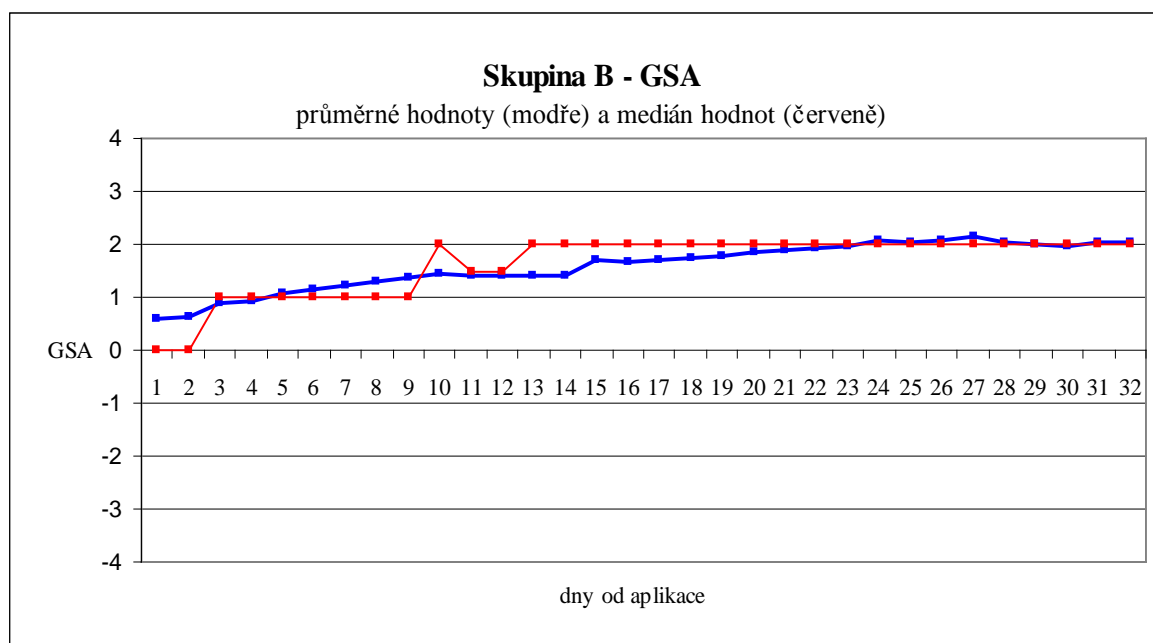






6.2.3 Souhrn všech údajů GSA

Následující graf (obrázek 5) zaznamenává průměr a medián všech nashromážděných dat.



Obrázek 5

Průměrné hodnoty GSA v průběhu měsíce po aplikaci postupně plynule stoupají. To znamená, že napětí svalů pacientů klesá. Medián má také plynulý nárůst s výjimkou jedenáctého a dvanáctého dne po aplikaci, kdy klesá pod úroveň středního zlepšení. Za tuto úroveň se po dvou dnech opět vrací a až do konce sledovaného období již zůstává konstantní.

V reálu dosáhlo středního zlepšení (GSA=2) ke čtvrtému dni od aplikace 25% pacientů (šest ze dvaceti čtyř), k patnáctému dni pak 66% (šestnáct ze dvaceti čtyř). Výrazného zlepšení (GSA=3) dosáhlo během celého sledovaného měsíce (alespoň na tři dny) 41,7% (deset ze dvaceti čtyř).

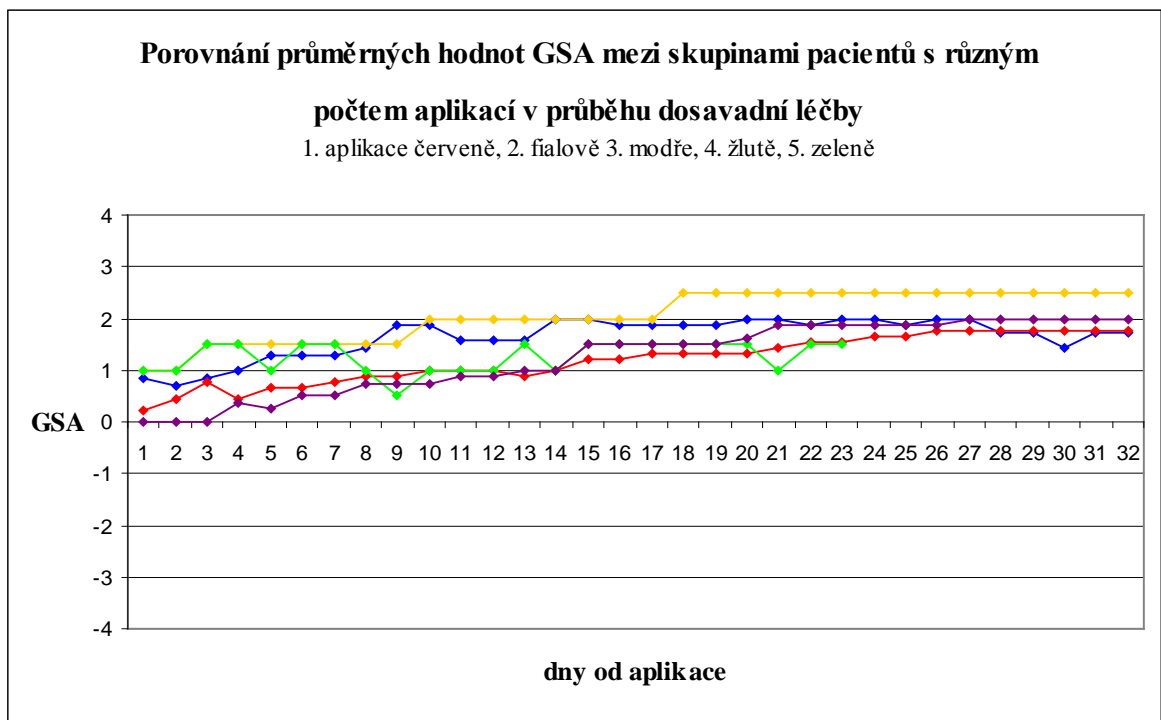
Sedm (29,2%) pacientů zaznamenalo první změnu hned první den po aplikaci, ve všech případech to bylo zlepšení. Pět (20,1%) pacientů zaznamenalo první změnu druhý den po aplikaci, opět šlo o změny pozitivní. Třetí den byla zaznamenána změna u čtyř dětí (16,7%), čtvrtý den u třech (12,5%) (v obou dnech opět pouze změny k lepšímu). Pátý den došlo ke změně u čtyř pacientů (16,7%). A zde byla v celé B skupině sledovaných dětí zaznamenána jako první negativní změna - tedy první, co rodiče na dítěti pozorovali, bylo zhoršení spasticity. Zbylí dva pacienti zaznamenali první změny až šestý a dvacátý druhý den po aplikaci. Za zmínku stojí, že tito zbylí dva pacienti, byl vlastně jeden pacient – tedy ten, který v průběhu studie absolvoval aplikaci botulotoxinu dvakrát. U dvaceti tří dětí (95,8%) bylo tedy jako první zaznamenáno zlepšení stavu.

6.2.4 Souvislost efektu terapie botulotoxinem s pořadím aplikace v historii léčby

Pacientů, kteří přišli na injekce botulotoxinu poprvé, bylo devět. Čtyři pacienti přišli podruhé, pět potřetí (od jednoho pacienta jsou dvoje hodnoty GSA) a na čtvrtou a pátou aplikaci přišli shodně dva pacienti.

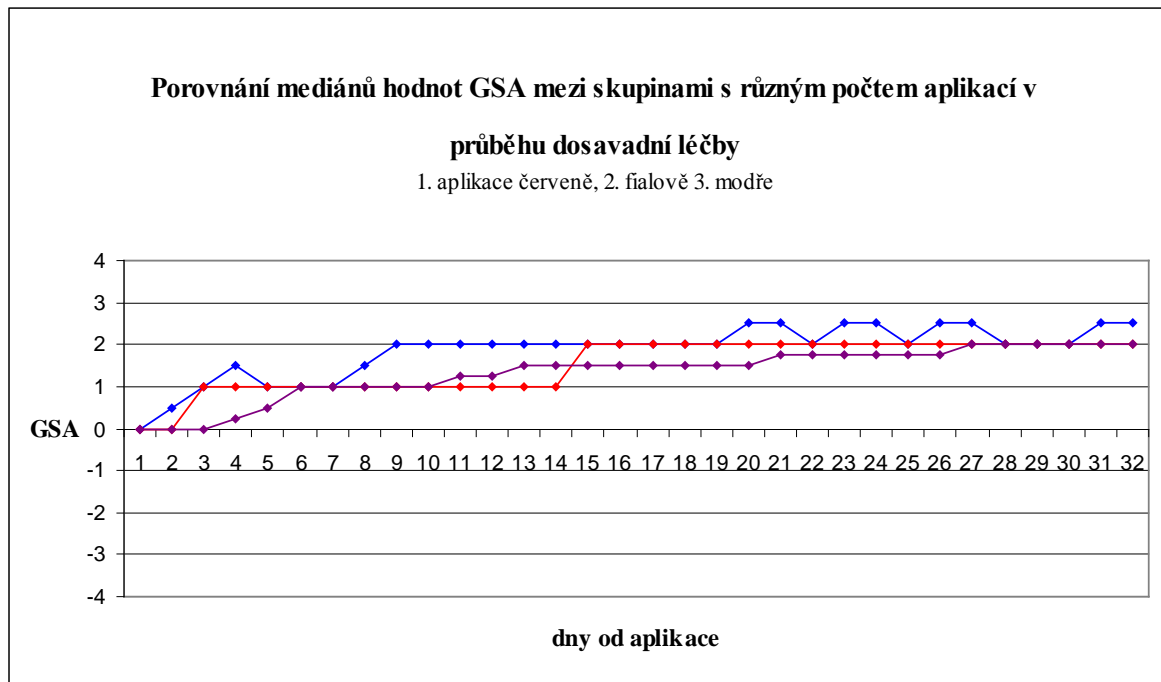
Porovnání skupin pacientů se stejným pořadím aplikace neprokázalo v literatuře uváděnou skutečnost, že s počtem aplikací klesá jejich účinnost. Z grafu průměrných hodnot (obrázek 6) je možno vyčíst, že největší úspěšnost měly čtvrté aplikace, ostatní poněkud zaostávaly. První a druhé aplikace měly přibližně stejný efekt. Po třetí aplikaci byl výsledek terapie poněkud rozkolísaný, stejně tak po páté aplikaci. Zajímavostí je, že ze

všech pacientů, jejichž údaje přišly poštou, pouze u pacientů po páté aplikaci byly tyto údaje nekompletní.



Obrázek 6

Pokud bychom porovnávali hodnoty mediální (obrázek 7), pak máme k dispozici pouze údaje pacientů po první, druhé a třetí aplikaci, protože ostatních nebylo dostatečné množství k výpočtu mediánu. V případě mediánu vychází nejlépe účinnost třetích aplikací, následují první a nakonec druhé aplikace. Ani zde se tedy nepotvrdilo, že by se s počtem terapeutických zásahů snižovala jejich účinnost.



Obrázek 7

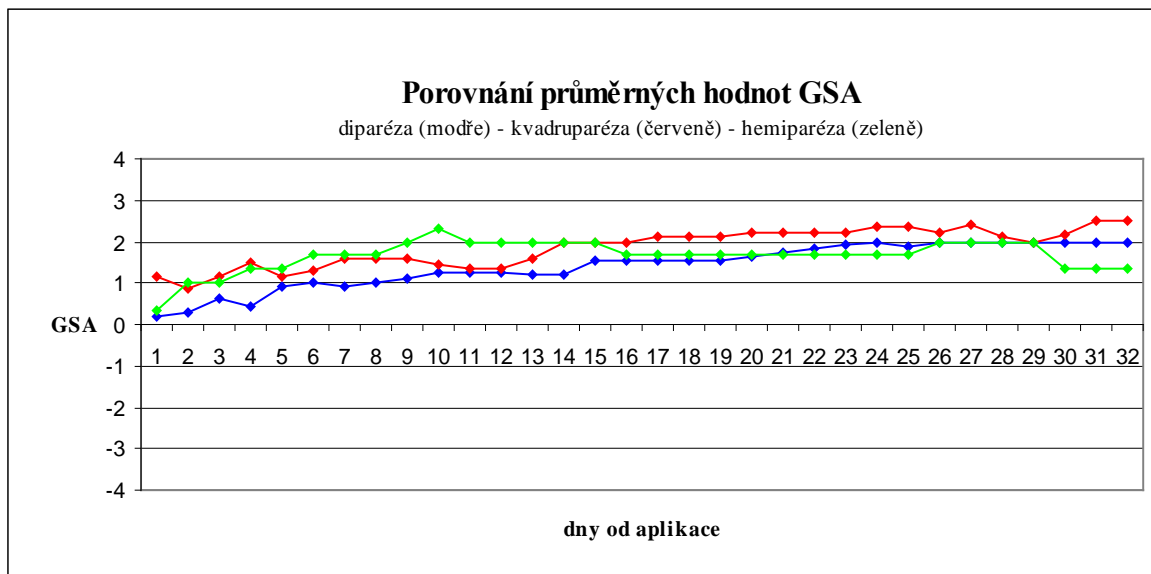
6.2.5 Souvislost efektu terapie botulotoxinem s diagnózou pacienta

Při porovnání jednotlivých skupinek pacientů se stejnou diagnózou ve skupině B se mi podařilo vytvořit tři skupiny (tabulka 8), do nichž jsou zařazeni pacienti se stejnou, nebo velmi podobnou diagnózou.

Tabulka 8

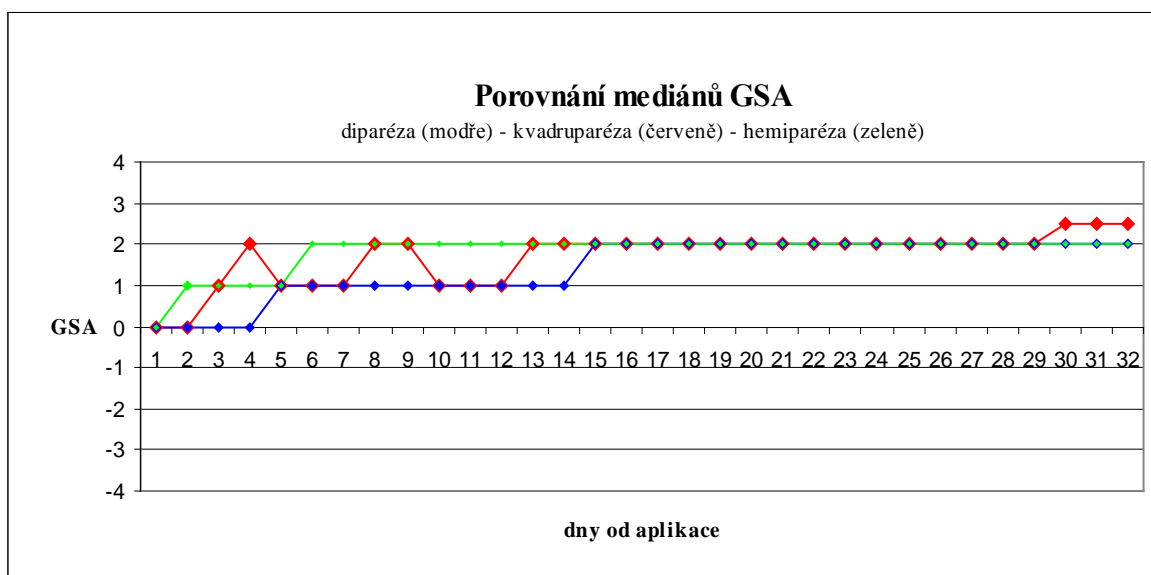
diparéza	n = 11	B2, B4, B9, B11, B12, B19, B20, B21, B22, B23, B24
hemiparéza	n = 3	B14, B15, B18
kvadruparéza	n = 7	B3, B5, B6, B7Hkk, B7Dkk, B13, B17

Podle průměrných hodnot GSA (obrázek 8) by se mohlo zdát, že u pacientů s kvadruparézou byla terapie úspěšnější, než u pacientů s hemiparézou či diparézou.



Obrázek 8

Vzhledem k průměru GSA se zdá, že efekt terapie postupně plynule narůstá bez nějakých výraznějších výkyvů. Až kolem třicátého dne po aplikaci dochází ke změně trendu. U dětí s kvadruparézou trend stále trvá a zlepšování pokračuje, děti s diparézou se nachází ve fázi stálého středního zlepšení a u dětí s hemiparézou efekt terapie pomalu klesá.



Obrázek 9

Podle mediálních hodnot (obrázek 9) se to tak nejeví, snad jen ke konci měsíce sledování vykazuje skupina pacientů s kvadruparézou o trochu větší svalové uvolnění, než ostatní pacienti.

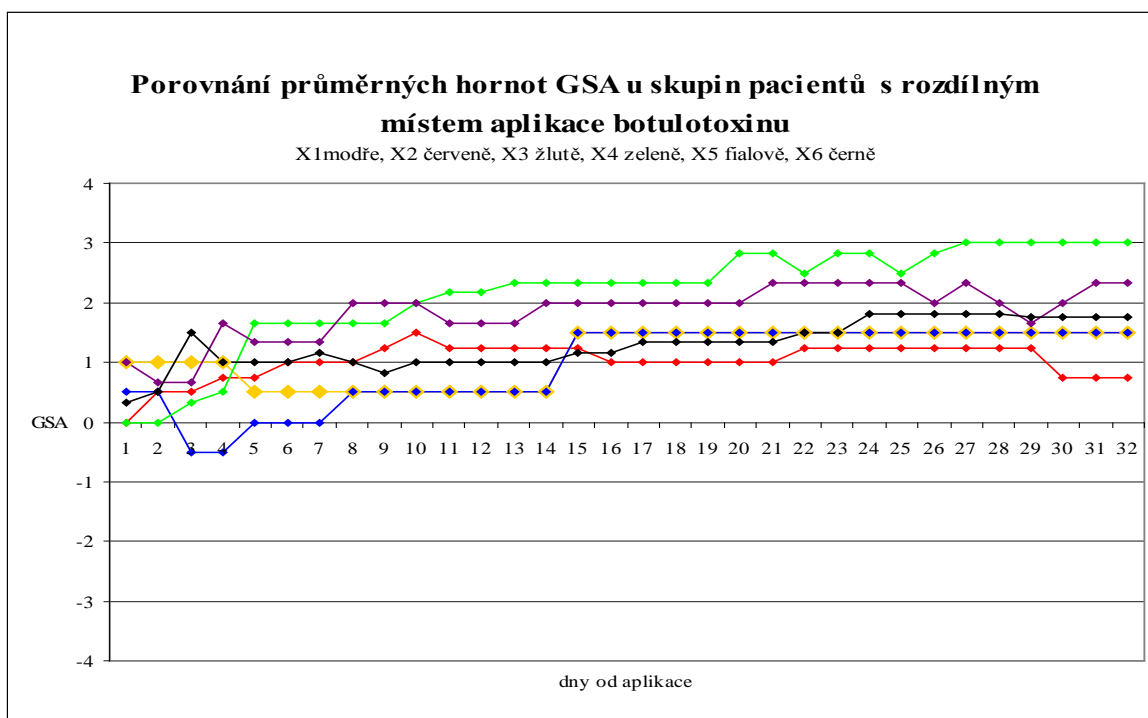
6.2.6 Souvislost efektu terapie botulotoxinem s místy aplikace

Pacienty jsem rozdělila podle svalových skupin, do nichž byl botulotoxin injikován, do šesti seskupení. Označila jsem je X1 až X6 (tabulka 9).

Tabulka 9

	pacienti ve skupině	místa aplikace botulotoxinu
X1	B8, B9	m. gastrocnemius
X2	B2, B14, B15, B24	m. gastrocnemius + m. soleus
X3	B21, B23	mediální hamstringy
X4	B3, B11, B19	m. gastrocnemius + mediální hamstringy
X5	B7Hkk, B13, B22	m. gastrocnemius + laterální hamstringy + m. rectus femoris
X6	B1, B4, B5, B6, B17, B20	m. gastrocnemius + mediální hamstringy + m. rectus femoris

Ačkoliv jsem nepředpokládala žádné velké rozdíly v efektu terapie mezi skupinami pacientů, kterým byl botulotoxin aplikován do odlišných svalových skupin, přece jen se odlišnosti projeví. Porovnávány byly opět průměrné hodnoty GSA daných skupin pacientů (obrázek 10).



Obrázek 10

Největší zlepšení vykazovala skupina X4 (n=3). V průměru nedošlo v této skupině první dva dny k žádné změně. Po dvou dnech se začalo napětí svalů pacientů snižovat, v období od devatenáctého do dvacátého pátého dne došlo k mírnému zakolísání průměru GSA. Od sedmadvacátého dne se všichni pacienti, jimž byl botulotoxin aplikován do m. gastrocnemius a do mediálních hamstringů, drželi až do konce sledování na hladině výrazného zlepšení (GSA=3).

Mezi X5 (n=3) a X6 (n=6) byl rozdíl v aplikaci botulotoxinu pouze ve výběru hamstringů, všechny ostatní svaly, do nichž byl lék injikován, byly shodné. U pacientů, kterým byl botulotoxin vpíchnut do laterálních hamstringů, m. gastrocnemius a m. rectus femoris (X5) byla terapie v průměru o stupeň GSA úspěšnější než u X6, kde bylo místo laterální injikováno do mediálních hamstringů.

Pouze skupina X1 (n=2) zaznamenala propad o celý jeden stupeň, a to třetí den po aplikaci. Tento stav vydržel dva dny a poté se už jen zlepšoval a nebo stagnoval, avšak počáteční pokles GSA byl v průběhu sledovaného poaplikačního období jediný. Podobný pokles průměru GSA se objevil i ve skupině X3 (n=2), ale pouze o půl stupně - zato však na deset dní. Od patnáctého dne po aplikaci se skupina X1 pohybuje se skupinou X3 shodně uprostřed mezi mírným (GSA=1) a středním zlepšením (GSA=2).

Zhruba do patnáctého dne od aplikace se pacienti, kterým byl ovlivňován m. triceps surae (obě hlavy) (n=4), pohybovali uprostřed – vykazovali tedy zhruba o stupeň menší efekt než u těch nejúspěšnějších a o stupeň větší, než u těch nejméně úspěšných. Od patnáctého dne docházelo postupně k poklesu tlumivého vlivu botulotoxinu na spastické svaly a poslední čtyři dny sledování již tento vliv nedostačoval ani ke konstatování mírného zlepšení.

6.2.7 Botox® versus Dysport®

Od porovnávání rozdílnosti efektu terapie mezi pacienty léčenými různými preparáty bylo upuštěno vzhledem k tomu, že Botox® byl využit pouze v jediném případě (B14). U všech ostatních pacientů byl aplikován Dysport®.

6.2.8 Nežádoucí účinky

O nežádoucích účincích se nikdo ze sledované skupiny nezmínil.

6.2.9 Jiné efekty terapie

Pacientka B13, kterou rodiče přivedli po dlouhém období bez terapie na třetí aplikaci, trpěla výraznými bolestmi pravého kyčle. Bolesti byly způsobeny luxací hlavičky femuru v důsledku značné spasticity zejména adduktorů a mediálních hamstringů. Pátý den po aplikaci botulotoxinu do příslušných svalových skupin bolestivost kyčle úplně ustoupila.

7 DISKUSE

Hypotéza 1) *Po injekční aplikaci dojde během týdne ke změně napětí svalů ve smyslu snížení spasticity a zvětšení rozsahu pohyblivosti. V žádném případě nedojde k nárůstu spasticity.*

Ke změně napětí svalů během jednoho týdne po aplikaci skutečně většinou došlo. Mnohdy však tato změna znamenala překvapivě zhoršení stavu. Až teprve patnáctý den již není u žádného pacienta zaznamenáván zhoršený stav oproti období před aplikací. Je tedy otázkou, jak je možné, že u některých pacientů byl v prvních dnech po aplikaci botulotoxinu vykazován stav se zvýšeným svalovým napětím. Vysvětluji si to několika způsoby. Za prvé tak, že pokud šlo o zaznamenávání škály spasticity (GSA), byl pravděpodobně zaznamenáván spíše celkový zdravotní stav pacienta a ne čistě svalové napětí. Za druhé, mohlo dojít k nárůstu spasticity vlivem jiných okolností, které rodiče nezmínili. Třetí možností je, že rodiče své děti sledovali více než obvykle a očekávali určitý efekt terapie, který se nedostavoval v takovém rozsahu, v jakém předpokládali.

U některých pacientů byla změna zaznamenána po mnohem delším období než po týdnu. To mohlo být způsobeno postupným nepatrným snižováním spasticity, takže změna byla zaznamenána teprve tehdy, když dosáhla určitého stupně.

Hypotéza 2) *Je-li stav, pro nějž je botulotoxin do svalů injikován, spojen s bolestí, předpokládá se do týdne ústup bolesti.*

Zaznamenán byl pouze jediný případ (B13), kdy k aplikaci přišla pacientka trpící bolestmi, které způsobovalo přílišné napětí svalů. Zde se skutečně potvrdilo, že po aplikaci napětí svalů povolilo a pátý den po aplikaci přestala pacientka bolestmi trpět.

Hypotéza 3) *V závislosti na mentálním stavu dítěte dojde k pokroku v ontogenezi motoriky eventuelně k získání nových motorických dovedností.*

U některých pacientů ze skupiny A se skutečně prokázal rozvoj motorických dovedností po aplikaci botulotoxinu. U jednoho pacienta se dokonce výrazně zlepšila i motorika horních končetin po aplikaci do končetin dolních. To si vysvětluji tím, že snížené svalové napětí dovolilo dítěti osvobodit horní končetiny z funkce opory a umožnilo mu je vy-

užít k úchopu a manipulaci s předměty. Díky tomu se rozvinula i kvalitnější koordinace rukou. Nezanedbatelný vliv na daný výsledek má jistě i načasování injekcí botulotoxinu v období, kdy dítě mělo vzpřimovací snahy, které byly brzděny spasticitou svalů dolních končetin. Když se podařilo vliv spasticity eliminovat, dítě se pak dokázalo postavit a následně se u něj projevil výrazný pokrok v celkové motorice.

Hypotéza 4) *Dobu trvání efektu terapie botulotoxinem předpokládám přibližně tři měsíce. U dětí, které přicházejí k aplikaci již poněkoličtější, bude efekt terapie méně výrazný a potrvá kratší dobu.*

Doba působení botulotoxinu na sval je uváděna obvykle tři měsíce, (Bareš 2004) v zahraniční literatuře pak tři až pět měsíců (Koman 2001) či tři až šest měsíců (Singhi, Ray 2004). V průměru se u sledovaných pacientů skutečně potvrdila doba trvání efektu přibližně tři měsíce. Rozdíly mezi jednotlivými pacienty však byly značné.

Nepotvrdil se však předpoklad, že u pacientů přicházejících k terapii opakovaně se doba působení toxinu zkracuje. Nejdéle totiž vydržel botulotoxin působit právě u pacientů, kteří chodí na injekce dlouhodobě. Tento výsledek je s největší pravděpodobností důsledkem spokojenosti daných pacientů s léčbou. Předpokládám totiž, že pacienti, kteří s léčbou napoprvé či napodruhé spokojeni nebyli, již další pokusy o léčbu botulotoxinem vzdali. Naopak ti, kteří byli spokojeni a u nichž botulotoxin působí dlouhodobě, docházejí na tuto terapii pravidelně. Ve sledované skupině pacientů tak byli na jedné straně ti, kteří přišli poprvé a u nichž nebyl předem znám výsledek terapie a na straně druhé ti, kteří oprávněně očekávali dlouhodobý efekt.

Hypotéza 5) *Vedlejší účinky se vyskytnou v minimální míře.*

V dosud uveřejněných studiích se vedlejší účinky objevovaly ve 24% (Bakheit et al. 2004; Schwerin et al. 2004) v 15% (Ubhi et al. 2000) nebo od 1% do 11% (Koman 2001). V případě této práce je možno hovořit o 33% vedlejších účinků na straně jedné a 0% na straně druhé. V případě výskytu vedlejších účinků u jedné třetiny pacientů ve skupině A je výsledek jednoznačně zkreslen velikostí kontrolní skupiny. Je také těžko hodnotitelné, do jaké míry souvisí nežádoucí jevy s aplikací botulotoxinu a do jaké míry mají spojitost s jinými možnými skutečnostmi.

8 ZÁVĚR

V době, kdy jsem začínala psát tuto práci, bylo mým hlavním záměrem zjistit, do jaké míry může terapie botulotoxinem pomoci malým pacientům v překonávání následků jejich onemocnění. Domnívám se, že základních cílů práce bylo dosaženo. Podařilo se mi ověřit si v praxi, jak působí botulotoxin na spastické svaly u dětí s dětskou mozkovou obrnou.

Měla jsem možnost hovořit jak s pacienty samotnými, tak s jejich rodinnými příslušníky a sledovat, jak se vyrovnávají s problémy, které s sebou dětská mozková obrna přináší. Léčba pomocí botulotoxinu je pro ně mnohdy přímo zázrakem. Mnozí však s očekáváním zázraku k lékaři přicházejí a pak jsou zklamáni, že k vyléčení dítěte nedošlo. Myslím, že v tomto směru je třeba rodičům stále zdůrazňovat, že botulotoxin jejich dítě nevyлéčí, že je to pouze prostředek s dočasným efektem, který podpoří intenzivní rehabilitaci a zároveň je jí podporován.

Je třeba konstatovat, že všechny výše uvedené výsledky jsou bohužel ovlivněny malým počtem probandů a příliš heterogenní skupinou sledovaných pacientů. K vyslovení opravdu validních závěrů je třeba shromáždit mnohem větší vzorek pacientů a provést jejich rozčlenění do užších skupin podle diagnóz a klinického obrazu. Podobný úkol se dá ale jen stěží splnit během doby, která byla pro realizaci práce stanovena.

Důležitým faktorem, který měl na tuto studii rovněž negativní vliv a výrazně přispěl ke zkreslení konečných výsledků, je i poměrně nízká compliance rodičů pacientů. Dále se domnívám, že pro ověření účinků terapie podobného druhu je rok sledování příliš krátká doba k získání statisticky významných výsledků, a že by byl potřebný mnohem delší časový úsek ke sbírání potřebných údajů. Jistě by bylo také zajímavé pozorovat, jak se pacienti vyvíjejí v odstupe několika let. Podobné sledování by ovšem zdaleka překročilo rozsah běžné diplomové práce.

Nedomnívám se, že by tato studie přinesla nové informace o léčbě dětské mozkové obrny pomocí botulotoxinu, což ovšem nebylo jejím záměrem. Pro mne osobně, jakožto pro fyzioterapeuta, byla ovšem velmi přínosná. Během docházení na kliniku dětské neurologie jsem se totiž mohla zblízka seznámit s léčebnou metodou, která je v současné době stále více využívána, a to nejen u dětí. Své místo si stále více získává i u pacientů po cévních mozkových příhodách, s roztroušenou sklerózou a při léčbě spasticity vzniklé jako následek kraniocerebrálních poranění. To všechno jsou stavy, s nimiž fyzioterapeut při své

práci přichází do styku prakticky denně. Je pro mne tudíž důležitým zjištěním, že botulotoxin může být u těchto pacientů velmi dobrým pomocníkem.

9 SOUHRN

Práce přinesla ve své teoretické části základní přehled poznatků botulotoxinu a jeho vlivu na svalstvo člověka, zejména na spastické svaly. V části praktické je shrnuto zhruba roční období, během něhož byli sledováni pacienti docházející na injekce botulotoxinu na dětskou neurologickou kliniku Fakultní nemocnice v Motole.

Tam, kde to okolnosti umožňovaly, byly děti přeměřeny před aplikací a s odstupem několika týdnů po aplikaci. Hodnocena byla modifikovaná škála spasticity dle Ashworta, maximální rozsah pohybu v odpovídajících kloubech, popř. vzdálenost mediálních kondylů tibie při maximální flexi v kyčli a kolenou. Kompletních měření bylo nashromážděno devět.

Nebylo-li možno provést kontrolní měření, vyplňovali probandi tabulku globální škály spasticity, kterou zaslali poštou. Zasláno bylo dvacet čtyři dotazníků.

Z nashromážděných dat vyplynulo, že všichni pacienti se nějakým způsobem zlepšili, to znamená, že se u nich snížilo zvýšené svalové napětí.

Porovnány byly i průměrné výsledky jednotlivých skupin pacientů

- 1) dle počtu aplikací, které absolvovali,
- 2) podle svalových skupin, které byli terapeuticky ovlivňovány,
- 3) podle diagnóz.

Podle průměrných výsledků byla léčba nejúspěšnější u pacientů

- 1) po čtvrté aplikaci,
- 2) u nichž byl botulotoxin aplikován zároveň do m. gastrocnemius a do mediálních hamstringů a
- 3) u pacientů s kvadruparetickou formou DMO.

Vedlejší účinky se ve skupině osobně kontrolovaných pacientů vyskytly ve 33%. U pacientů zasílajících dotazníky poštou nebyly zaznamenány.

10 SUMMARY

In its theoretical part, the study has brought an overview of botulium toxin and its influence on the human muscles, especially on spastic muscles. In the practical part is resumed approximately the period during which the patients attending the clinic of child neurology in Motol in order to receive the injections of botulinum toxin were being observed.

Where the circumstances allowed it, the children were measured before the application and within an interval of some weeks after the application. Evaluated were: the modified Ashwort spasticity scale, the maximal extent of movements in the corresponding joints, eventually the distance of medial condyles of the tibia at the maximal flexion in haunches and knees. Nine complete measurements were collected.

If it was impossible to carry out a control measurement, the probands filled out a table of the global spasticity scale, which they returned by mail. Twenty-four questionnaires were obtained. From the collected data it resulted, that all the patients had improved in some way, which means, that the increased muscular tension had decreased.

Also were compared the average results of individual groups of patients, regarding:

- 1/ the number of applications they had received
- 2/ the muscular groups influenced by the therapy
- 3/ the diagnosis

According to the average results, the treatment was most successful in patients

- 1/ after the fourth application
- 2/ who received the botulinum toxin applicated into the m. gastrocnemius and at the same time into the medial hamstrings and
- 3/ in patients with the quadroparetic form of cerebral palsy

Side effects were observed in 33% of patients under personal survey, in patients sending the questionnaires no side effects were observed.

11 REFERENČNÍ SEZNAM

Seznam je uváděn dle norem ČSN ISO 690 a ČSN ISO 690-2 a je zpracován za pomoci generátoru citací [online] dostupného z WWW: < www.citace.com>.

AAEM Glossary of Terms in Electrodiagnostic Medicine. *Muscle and Nerve* [online]. 2001, vol. 24, suppl. 10 [cit. 2007-12-04], p. S2-S50. Dostupný z WWW: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jissue/85515853>>.

AISLP [program na CD ROM]. Verze 2007.1 pro MS Windows. [ČR], 2007.

AMBLER, Zdeněk, et al. *Klinická neurologie: část obecná*. 1. vyd. Praha : Triton, 2004. 976 s. ISBN 80-7254-556-6.

BAKHEIT, A.M.O., et al. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* [online]. 2004, no. 75 (11) [cit. 2007-01-04], s. 1558-1561. Dostupný z WWW: <<http://jnnp.bmj.com/cgi/content/full/75/11/1558>>.

BEDNAŘÍK, Josef, et al. *Nemoci kosterního svalstva*. 1. vyd. Praha : Triton, 2001. 470 s. ISBN 80-7254-187-0.

BAREŠ, Martin. Léčba spasticity botulotoxinem v dospělosti in KAŇOVSKÝ, Petr, et al. *Spasticita : Mechanismy, diagnostika, léčba*. 1. vyd. Praha : Maxdorf, 2004. ISBN 80-7345-042-9. s. 234-249.

CEBALLOS-BAUMANN, Andrés O. Evidence based medicine in botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *Journal of neurology*. 2001, Supplement 1 to Volume 248, s. I/14-I/20. ISSN 0340-5354

ČIHÁK, Radomír. *Anatomie I*. 1. vyd. Praha : Avicenum., 1987. 456 s.

ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 3*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing spol. s r. o., 1997. 672 s.
ISBN 80-7169-140-2.

DAUBE JR. Electrodiagnosis of Muscle Disorder in *Myology*. 2nd international edition.
Vol. 1. Editors Engel A.G. and Franzini-Armstrong C. New York : McGraw-Hill,
Inc, 1994. ISBN 0-07-113283-X. str. 764-794.

DAVIS, Elisabeth C, BARNES, Michael P. Botulinum toxin and spasticity. *Journal of
Neurology Neurosurgery and Psychiatry* [online]. 2000, vol. 69, no. 2 [cit. 2007-
12-04], p. 143-147. Dostupný z WWW:
[http://proquest.umi.com/pqdlink?index=10&did=57664785&SrchMode=3&sid=1&
Fmt=6&VInst=PROD&VType=PQD&RQT=309&VName=PQD&TS=117681589
6&clientId=45145&aid=2](http://proquest.umi.com/pqdlink?index=10&did=57664785&SrchMode=3&sid=1&Fmt=6&VInst=PROD&VType=PQD&RQT=309&VName=PQD&TS=1176815896&clientId=45145&aid=2)>.

DRESSLER, Dirk, SABERI, Fereshte Adib, BARBOSA, Egberto Reis. Botulinum toxin :
Mechanism of action. *Arquivos de neuro-psiquiatria* [online]. 2005, vol. 63, no. 1
[cit. 2006-12-19], s. 180-185. Dostupný z WWW:
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-
282X2005000100035&tlng=es&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2005000100035&tlng=es&lng=en&nrm=iso)>.

DUFEK, Jaroslav. Fyziologické mechanismy udržování svalového tonu in KAŇOVSKÝ,
Petr, et al. *Spasticita: Mechanismy, diagnostika, léčba*. 1. vyd. Praha: Maxdorf,
2004. ISBN 80-7345-042-9. s. 49-55.

ESQUENAZI, A, MAYER, NH. Instrumental Assesment of Musile Overactivity and
Elasticity with Dynamic Polyelectromyographic and Motion Analysis for
Treatment Planning. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*.
2004, vol. 83, no. 10 (Suppl), s. S19-S29. ISSN 0894-9115

FRANCISCO, GE. Botulinum toxin : Dosing and Dilution. *American Journal of Physical
Medicine and Rehabilitation*. 2004, vol. 83, no. 10 (Suppl), s. S30-S37.
ISSN 0894-9115

GANONG, WF. *Přehled lékařské fyziologie*. dotisk 1. vyd. Praha : H&H, 1999. 685 s.
ISBN 80-85787-36-9.

GOONETILLEKE, A, HARRIS, J B. Clostridial neurotoxins. *Journal of Neurology
Neurosurgery and Psychiatry* [online]. 2004, vol. 75, supplement 2
[cit. 2006-12-19], s. 35-39. Dostupný z WWW:
<http://jnnp.bmj.com/cgi/content/full/75/suppl_3/iii35>.

GRACIES, Jean-Michel, et al. Traditional Pharmacological Treatment for Spasticity.
Part II: General and Regional Treatments. *Muscle and Nerve* [online]. 1997,
vol. 20, suppl. 6 [cit. 2007-12-04], p. S92-S120. Dostupný z WWW:
<<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/47442/PDFSTART>>.

MAYER, Nathaniel H. Concept of spasticity and Motor Dysfunction in Adults with Upper
Motoneuron Lesion. *Muscle and Nerve* [online]. 1997, vol. 20, suppl. 6 [cit. 2007-
12-04], p. S1-S13. Dostupný z WWW: <[http://www3.interscience.wiley.com/cgi-
bin/fulltext/47438/PDFSTART](http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/47438/PDFSTART)>.

Handbook of Botulinum Toxin Treatment. edited by Peter Moore and Markus Neumann.
2nd edition. [s.l.] : Blackwell Science, 2003. 463 s. ISBN 0-632-05957-5.

IVANHOE, CB, REISTETTER, TA. Spasticity : The Misunderstood Part of the Upper
Motor Neuron Syndrome. *American Journal of Physical Medicine and
Rehabilitation*. 2004, vol. 83, no. 10 (Suppl), s. S3-S9. ISSN 0894-9115

KAŇOVSKÝ, Petr, et al. *Spasticita : Mechanismy, diagnostika, léčba*. 1. vyd. Praha :
Maxdorf, 2004. 425 s. ISBN 80-7345-042-9.

KINNETT, DK. Botulinum toxin A Injections in Children. *American Journal of Physical
Medicine and Rehabilitation*. 2004, vol. 83, no. 10 (Suppl), s. S59-S64.
ISSN 0894-9115

KIRSCHNER, Jandbernd, et al. Botulinum toxin treatment in cerebral palsy: evidence for a new treatment option. *Journal of neurology*. 2001, Supplement 1 to Volume 248, s. I/28-I/30. ISSN 0340-5354

KOMAN, L. Andrew, et al. Botulinum Toxin Type A Neuromuscular Blockade in the Treatment of Equinus Foot Deformity in Cerebral Palsy: A Multicenter, Open-Label Clinical Trial . *Pediatrics : Official journal of the American academy of pediatrics* [online]. 2001, vol. 108, no. 5 [cit. 2007-01-04], s. 1062 -1071. Dostupný z WWW: <<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/108/5/1062>>.

KOMAN, LA, PATERSON SMITH, B, BALKRISHAM, RH. Spasticity Associated with Cerebral Palsy in Children : Guidelines for the Use of Botulinum A Toxin. *Pediatric Drugs* [online]. 2003, vol. 5, issue 1 [cit. 2007-04-10], s. 11-23. Dostupný z WWW: <<http://web.ebscohost.com/ehost/detail?vid=3&hid=108&sid=f8998a7a-228e-49af-b5db-2f004ad21572%40sessionmgr102>>.

KRÁLÍČEK, Petr. *Úvod do speciální neurofysiologie*. 1. vyd. Praha : Karolinum, 1995. 233 s. ISBN 80-7184-014-9.

KRAUS, Josef, et al. *Dětská mozková obrna*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing a.s., 2005. 348 s. ISBN 80-247-1018-8.

MAGLEBY K.L. Neuromuscular Transmission in *Myology*. 2nd international edition. Vol. 1. Editors Engel A.G. and Franzini-Armstrong C.. New York : McGraw-Hill, Inc, 1994. ISBN 0-07-113283-X. str. 422-463.

MALL, Volker, et al. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Developmental Medicine and Child Neurology* [online]. 2006, vol. 48, no. 1 [cit. 2006-12-19], s. 10-14. Dostupný z WWW: <<http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1017/S0012162206000041>>.

Manual of clinical microbiology. Editor in chief Patric R. Murray. 8th edition. Washington : American Society for Microbiology, 2003. 2 sv. (1212, 896 s.). ISBN 1-55581-255-4.

Myology. 2nd international edition. Vol. 1. Editors Engel A.G. and Franzini-Armstrong C.. New York : McGraw-Hill, Inc, 1994. ISBN 0-07-113283-X.

REICHEL, G. Botulinum toxin for treatment of elasticity in adult. *Journal of neurology*. 2001, Supplement 1 to Volume 248, s. I/25-I/27. ISSN 0340-5354

SEIDL, Zdeněk, OBENBERGER, Jiří. *Neurologie pro studium i praxi*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing a.s., 2004. 364 s. ISBN 80-247-0623-7.

SCHEJBALOVÁ, Alena. Ortopediacká terapie dětské mozkové obrny. in KRAUS, Josef, et al. *Dětská mozková obrna*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing a.s., 2005. 348 s. ISBN 80-247-1018-8. str.159-171

SCHMIDT, Rober F. *Memorix : Fyziologie*. Samková R.; Rokyta R. a kol. 1. vyd. Praha : Scientia Medica spol. s s. o., 1993. 310 s. ISBN 80-85526-18-2.

SCHWERIN, Anette, et al. Botulinum Toxin B Treatment in Children With Spastic Movement Disorders : A Pilot study. *Pediatric Neurology*. 2004, vol. 31, no. 2, s. 109-113. ISSN 0887-8994

SILBERNAGL, Stefan, DESPOPOULOS, Agamemnon. *Atlas fyziologie člověka*. dotisk 2. vyd. Praha : Grada Avicenum., 1995. 368 s. ISBN 80-85623-79-X.

SINGHI, P, RAY, M. Botulinum toxin in children with cerebral palsy. *The Indian Journal of Pediatrics* [online]. 2004, vol. 71, is. 12 [cit. 2006-12-19], s. 1087-1091. Dostupný z WWW: <<http://www.ijppediatricsindia.org/article.asp?issn=0019-5456;year=2004;volume=71;issue=12;spage=1087;epage=1091;aulast=Singhi>>.

TROJAN, Stanislav, et al. *Fyziologie a léčebná rehabilitace motoriky člověka*. 2. přeprac. rozš. vyd. Praha : Grada Publishing spol. s r. o., 2001. 228 s. ISBN 80-2470-031-X.

UBHI, T., et al. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Archives of Disease in Childhood* [online]. 2000, vol. 83, no. 6 [cit. 2007-01-04], s. 481-487. Dostupný z WWW: <<http://adc.bmj.com/cgi/content/full/83/6/481>>.

ULČ, Igor. Socioekonomické aspekty léčby spasticity botulotoxinem in KAŇOVSKÝ, Petr, et al. *Spasticita : Mechanismy, diagnostika, léčba*. 1. vyd. Praha : Maxdorf, 2004. ISBN 80-7345-042-9. s. 405-410.

VACEK, Zdeněk. *Embryologie pro pediatrii*. 2. doplň. vyd. Praha : Nakladatelství a vydavatelství JP, 1992. 314 s. ISBN 80-7066-562-9.

VOKURKA, Martin, et al. *Velký lékařský slovník*. 4. aktual. vyd. Praha : Maxdorf, 2004. 966 s. ISBN 80-7345-037-2.

VOTAVA, Miroslav, et al. *Lékařská mikrobiologie speciální*. 1. vyd. Růžička Filip. Brno : Neptun, 2003. ISBN 80-902896-6-5. Grampozitivní sporulující anaerobní tyčinky, s. 145-155.

We move [online]. 2007, April 11, 2007 [cit. 2007-04-11]. Dostupný z WWW: <www.wemove.org>.

WONG, Shiu Man , et al. Treatment of Lateral Epicondylitis with Botulinum Toxin : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine* [online]. 2005, vol. 143, no. 11 [cit. 2006-12-19], s. 793-797. Dostupný z WWW: <<http://www.annals.org/cgi/content/full/143/11/793?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=treatment+of+lateral&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT>>.

12 PŘÍLOHY

12.1 Dávkování léku Botox®

Tabulka 10

	Botox® U/kg na návštěvu u dětí	počet apli- kačních míst	Botox® U/ návštěvu u dospělých	počet apli- kačních míst
svaly horních končetin				
mm. pectorales	2	2 - 3	75 - 100	2 - 4
m. biceps brachii	2	2 - 4	75 - 200	2 - 4
m. brachialis	2	1 - 2	40- 100	2
m. brachioradialis	1 - 2	1	25 - 100	1 - 3
m. flexor carpi radialis	1 - 2	1	25 - 100	2
m. flexor carpi ulnaris	1 - 2	1	20 - 70	2
m. flexor digitorum superficialis	1 - 2	1	20 - 40	1
m. flexor digitorum profundus	1 - 2	1	20 - 40	1
svaly dolních končetin				
m.psoas	1 - 2	1	50 - 200	2
m. rectus femoris	3 - 5	2 - 3	75 - 200	2 - 4
mm. adductores (celá skupina)	3 - 6	1 - 3	75 - 300	6
m. semimembranosus	3 - 8	3 - 4	50 - 200	3
m. semitendinosus				
m. biceps femoris	2 - 6	1 - 2	100 - 200	3
m. extensor hallucis	1 - 2	1	20 - 100	20
m. flexor hallucis longus	1 - 2	1	20 - 75	2
m. tibialis anterior	1 - 2	1	50 - 150	2 - 3
m. tibialis posterior	1 - 2	1	50 - 150	2
m. soleus	2 - 3	1 - 2	50 - 200	2
m. gastrocnemius	3 - 6	2 - 4	50 - 250	4

Pro Dysport® platí vůči přípravku Botox® přibližně tento poměr: 30MU Dysport® odpovídá 5 - 7 U Botox®. (Bareš 2004; Kraus 156; We move 2007)

12.2 Seznam zkratek

AAEM – Americká asociace pro elektrodiagnostickou medicínu, American Association of Electrodiagnostic Medicine

ADP - adenosindifosfát

ATP - adenosintrifosfát

Dkk – dolní končetiny

DMO – dětská mozková obrna

dx. - dexter

FNM – Fakultní nemocnice v Motole

GSA – globální škála spasticity

Hkk – horní končetiny

kDa - kilodalton

MU – myší jednotka, mouse unit (množství postačující k usmrcení jedné myši)

P – fosfát

sin. - sinister

SNAP-25 - synaptosome – associated protein

SNARE - soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor complex

U – jednotka, unit

VAMP - vesicle-associated membrane protein