

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

VLIV BOTULOTOXINU NA SPASTICITU SVALU

Diplomová práce

Autor: Bc. Martina Kohútová, obor fyzioterapie

Vedoucí práce: MUDr. Josef Kraus CSc.

Praha 2009

## Bibliografická identifikace

Jméno a příjmení autora: Bc. Martina Kohútová

Název diplomové práce: Vliv botulotoxinu na spasticitu svalu

Pracoviště: Klinika dětské neurologie FN v Motole

Vedoucí diplomové práce: MUDr. Josef Kraus CSc.

Rok obhajoby diplomové práce: 2009

## Abstrakt:

Cílem práce bylo ověřit teoretické poznatky o působení botulotoxinu na spastický sval v praxi. Efekt botulotoxinu byl hodnocen na souboru 34 dětských pacientů docházejících za tímto účelem na dětskou neurologickou kliniku FN Motol. Sledování probíhalo vždy v průběhu jednoho měsíce a zaznamenalo změny svalového tonu před a po aplikaci botulotoxinu. Výsledky potvrdily pozitivní efekt Botulotoxinu A na patologicky zvýšený svalový tonus.

Klíčová slova: Spasticita, botulotoxin, neuromuskulární ploténka

Souhlasím s půjčováním diplomové práce v rámci knihovních služeb.

Bibliografická identifikace v angličtině

Author's first name and surname: Martina Kohútová, BA.

Title of the master thesis: Effect of Botulinum toxin on muscle spasticity

Department: Department of Paediatric Neurology University Hospital in Motol

Supervisor: Josef Kraus, MD

The year of presentation: 2009

Abstract:

The thesis objective was to validate theoretical knowledge on botulinum toxin effects on spastic muscles in practice. Botulinum toxin effects were evaluated in a group of 34 paediatric patients who attended the outpatient Department of Paediatric Neurology of the Motol University Hospital for this purpose. The patient study always took one month, recording muscular tonicity before and after botulinum toxin application. The results have confirmed botulinum toxin A positive effects on pathological muscular hypertonicity.

Keywords: Spasticity, botulinum toxin, neuromuscular junction

I agree the thesis paper to be lent within the library service.

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci zpracovala samostatně pod vedením MUDr. Josefa Krause, uvedla všechny použité literární a odborné zdroje a dodržovala zásady vědecké etiky.

V Praze dne 17. 4. 2009

.....

Poděkování autora

Děkuji MUDr. Josefu Krausovi za cenné rady a návrhy při vedení a zpracování diplomové práce.

## Seznam použitých zkratk

BTX – botulotoxin

CMP – cévní mozková příhoda

DF – dorzální flexe

DKK – dolní končetiny

DMO – dětská mozková obrna

GSA - Global assessment of spasticity scale

HKK – horní končetiny

LDK – levá dolní končetina

LHK – levá horní končetina

MU – mouse unit

PDK – pravá dolní končetina

PHK – pravá horní končetina

SNAP-25 - synaptosome-associated protein of 25 kD

SNARE komplex - soluble N-ethyl-maleimide-sensitive factor-attachment protein-receptor

VAMP - vesicle-associated membrane protein

## OBSAH

1 ÚVOD .....	9
2 PŘEHLED TEORETICKÝCH POZNATKŮ.....	10
2.1 Fyziologie příčně pruhovaného svalu .....	10
2.1.1 Nervosvalová ploténka.....	10
2.1.2 Svalová kontrakce .....	11
2.2 Svalový tonus .....	12
2.2.1 Řízení svalového tonu .....	12
2.3 Spasticita .....	15
2.3.1 Spasticita následkem poškození míchy .....	17
2.3.2 Spasticita následkem poškození mozku .....	18
2.3.3 Syndrom horního motoneuronu .....	18
2.3.4 Spasticita u dětí .....	19
2.3.5 Léčba spasticity .....	20
2.4 Botulotoxin.....	22
2.5 Historie botulotoxinu.....	23
2.6 Účinek botulotoxinu na neuromuskulární ploténku .....	24
2.6.1 Účinek botulotoxinu na příčně pruhovaný sval ovlivněný spasticitou .....	26
2.6.2 Účinek botulotoxinu na spastický sval u dětí.....	27
2.6.3 Účinek botulotoxinu na autonomní nervový systém.....	27
2.7 Indikace pro aplikaci botulotoxinu.....	28
2.7.1 Stav po cévní mozkové příhodě .....	28
2.7.2 Dystonie .....	29
2.7.3 Dětská mozková obrna .....	30
2.7.4 Ovlivnění bolesti .....	31
2.8 Kontraindikace .....	33
2.9 Aplikace botulotoxinu .....	33
2.10 Dávkování .....	35
2.11 Nástup a trvání účinku.....	36
2.12 Nežádoucí účinky .....	36
2.13 Studie.....	38
2.14 Ekonomická stránka léčby botulotoxinem .....	38
3 CÍLE A HYPOTÉZY .....	39
4 METODIKA.....	40
4.1 Použité vyšetřovací metody .....	41
4.2 Průběh odebírání dat.....	42

5 VÝSLEDKY MĚŘENÍ.....	44
5.1 Skupina A.....	44
5.2 Skupina B.....	67
5.2.1 Ashworthova škála.....	84
5.2.2 Rozsahy pohybu.....	84
5.2.3 Efekt terapie dle pořadí aplikace skupiny B (n=12).....	85
5.3 Celkové výsledky všech pacientů (skupina A i B).....	86
5.3.1 Nástup účinku.....	86
5.3.2 Efekt terapie dle pořadí aplikace.....	87
5.3.3 Vedlejší účinky.....	88
5.3.4 Spokojenost s léčbou.....	88
6 DISKUSE.....	89
7 ZÁVĚR.....	94
8 SOUHRN.....	95
9 SUMMARY.....	96
10 REFERENČNÍ SEZNAM.....	97
11 PŘÍLOHY.....	103





# 1 ÚVOD

Botulotoxin je přírodní látka, která byla roku 1989 zařazena na seznam schválených látek pro terapeutické užití. Jedná se o jeden z nejsilnějších biologických toxinů, a přesto se z ní v rukou kvalifikovaného lékaře může stát léčivá látka. Seznam možných indikací se stále rozšiřuje. Nejčastější terapeutickou indikací jsou onemocnění projevující se spasticitou. Pro lokální léčbu spasticity je botulotoxin jednou z nejšetrnějších a zároveň velice účinných látek. Přesná aplikace do předem určeného místa zde způsobí chemickou denervaci. Touto cestou botulotoxin sníží přenos patologických signálů z centrální nervové soustavy k cílovým svalům. Při doplnění aplikace botulotoxinu odpovídající rehabilitací může být dosaženo cíle léčby. Tyto cíle jsou individuální pro každého pacienta. V některých případech je terapie indikována z důvodu ulehčení hygieny a péče o pacienta, či pro snížení bolestí. Pro pacienty s lehčím postižením bývá cílem terapie zvýšení, nebo alespoň udržení, schopnosti mobility a sebeobsluhy. U dětí je důležité zabránit odchylkám v psychomotorickém vývoji. Dosažení těchto cílů může botulotoxin velice ulehčit, jak je patrné z praktické části této práce.

## 2 PŘEHLED TEORETICKÝCH POZNATKŮ

### 2.1 Fyziologie příčně pruhovaného svalu

#### 2.1.1 Nervosvalová ploténka

Nervosvalová ploténka je synapse mezi nervovým zakončením a svalovým vláknem. Dochází zde k přenosu informací převážně chemickou cestou. Akční potenciál, který dosáhne presynaptické membrány, způsobí uvolnění neurotransmiteru - acetylcholinu. (Trojan, 2005)

Acetylcholin je pro svou ochranu přepravován uvnitř synaptických vezikul. Vezikuly jsou shromažďovány v tzv. aktivních zónách, kde čekají na depolarizaci. (Kostrzewa, 2007) Kalciové ionty, vpuštěné do nitra nervového zakončení během depolarizace, stimulují exocytózu vezikul do plazmalemy. Před exocytózou dochází k fúzi synaptických vezikul se zevní vrstvou axonální membrány. K tomuto splynutí je nutná interakce mezi proteiny vnitřní strany buněčné membrány presynaptického zakončení axonu<sup>1</sup> a proteiny na membráně synaptické vezikuly<sup>2</sup>. Mezi proteiny presynaptické membrány patří SNAP-25 (synaptosome-associated protein of 25 kD) a syntaxin. Proteinem membrány vezikulu je synaptobrevin-2. (Kraus, 2005) Interakcí mezi těmito proteiny vzniká tzv. SNARE komplex (soluble N-ethyl-maleimide-sensitive factor-attachment protein-receptor). SNARE komplex umožní splynutí vezikulu s membránou a následné vylití acetylcholinu do synaptické štěrbině. (Casale, 2008)

Acetylcholin v synaptické štěrbině mění prostupnost postsynaptické membrány pro ionty. Vzniká postsynaptický potenciál. Excitační postsynaptický potenciál snižuje membránové napětí a umožňuje tak vznik akčního potenciálu. Akční potenciál se šíří jak po povrchové

---

<sup>1</sup> T-SNARE = plasma membrane associated proteins (Kostrzewa, 2007)

<sup>2</sup> V-SNARE = vesicle associated proteins (Kostrzewa, 2007)

membráně tak také dovnitř svalového vlákna. Uvnitř svalového vlákna reakce aktinu s myozinem způsobí zkrácení svalového vlákna – svalový stah. (Trojan, 2005)

### 2.1.2 Svalová kontrakce

Za fyziologických podmínek depolarizace nervové membrány těla  $\alpha$ -motoneuronu způsobí šíření vzruchu axonem, terminálním větvením až na presynaptickou část nervosvalové ploténky. Dříve popsaným způsobem dojde k uvolnění kvant acetylcholinu. Navázáním na receptory na postsynaptické části ploténky acetylcholin přeneše depolarizaci a vznik vzruchu na membránu svalového vlákna. (Dufek in Kaňovský, 2004)

Acetylcholinové receptory přímo řídí kanály pro  $\text{Na}^+$ . Jejich aktivací se spustí proud iontů do svalového vlákna a vznikne místní depolarizace. Depolarizací tzv. T-systému se vyvolá masivní uvolnění  $\text{Ca}^{2+}$ .  $\text{Ca}^{2+}$  se váže na troponin, tím odhalí vazebná místa a umožní tak interakci kontraktálních bílkovin – myozinu s aktinem. Zanořením hlavy myozinu do vazebných míst aktinu a ohybem krčku této bílkoviny dojde k vzájemnému posunu vláken. Tento posun je základem svalové kontrakce. Krátce po uvolnění  $\text{Ca}^{2+}$  začne sarkoplazmatické retikulum ionty vychytávat zpět a sval ochabuje. (Trojan, 2005; Silbernel, 2001)

Jeden akční potenciál vyvolá stažení svalových vláken jedné motorické jednotky. Pro normální svalový stah je zapotřebí opakované dráždění mnoha motorických jednotek téhož svalu, které jsou zapojovány asynchronně. Se zvyšující se frekvencí impulzů se stažení jednotlivých svalových vláken spojují ve svalový stah. Svalový stah má nejprve charakter drobných jednotlivých stahů. Při vyšší frekvenci se jednotlivé stahy spojí v jeden hladký stah, tzv. tetanus. Přirozený svalový stah má charakter tetanické kontrakce. Kontrakce svalu může být vyvolána přímo podnětem z  $\alpha$ -motoneuronu, nebo reflexně. (Trojan, 2005)

Efektem svalové kontrakce je svalové napětí nebo pohyb. (Dufek in Kaňovský, 2004)

## 2.2 Svalový tonus

Definice svalového tonu není zcela jednotná. Dle Americké asociace elektrodiagnostické medicíny je charakterizován jako rezistence k pasivnímu natažení kloubu. (Dufek in Kaňovský, 2004) Určitý stupeň napětí je pozorovatelný v každém zdravém svalu. Je možné rozlišit složku klidovou a reflexní. (Trojan, 2005)

Základem pro klidový tonus jsou elastické struktury. Klidový tonus připravuje výchozí polohu svalu pro kontrakci, existuje dlouhodobě, bez energetických nároků a únavy. (Trojan, 2005)

Reflexní tonus funguje na principu izometrické kontrakce a je řízen  $\gamma$ -inervací ze svalových větének. Tento tonus napomáhá rychlému uskutečnění náhlé kontrakce. Reflexní je také tonus posturální. Jde o izometrický stah antigravitačních svalů, který zabezpečuje vzpřímený stoj. (Trojan, 2005)

### 2.2.1 Řízení svalového tonu

Na regulaci tonu se podílí všechny regulační okruhy pohybového systému – pyramidový i extrapyramidový systém, mozeček, retikulární formace, spinální motorický okruh. (Ambler, 2004) Základní mechanismus řízení a udržování napětí se však děje na segmentární úrovni. (Dufek in Kaňovský, 2004)

Svalová věténka jsou specializované receptory uložené ve svalu. Jedná se o vazivový obal, ve kterém jsou uložena intrafuzální svalová vlákna. Vlákna jsou uspořádána paralelně s vlákny kosterního svalu. Vazivový obal je pevně přichycen k vazivu mezi extrafuzálními vlákny. Díky tomuto spojení se může délka intrafuzálních vláken měnit podle délky svalu. V případě pasivního protažení svalu dochází i k protažení vláken svalového věténka. (Dufek in Kaňovský, 2004) Čím více je sval protažen, tím je ve svalových věténkách větší podráždění.

Svalové vřeténko tedy informuje CNS o délce svalu. (Trojan, 2005) Toto podráždění vyvolá vzruchy jdoucí z anulospirálních zakončení do příslušného míšního segmentu. Přenosem aktivity na  $\alpha$ -motoneuron dojde ke kontrakci extrafuzálních vláken svalu. Kontrakce zkrátí také intrafuzální vlákna a tím se utlumí aferentace ze svalového vřeténka. (Dufek in Kaňovský, 2004) Aferentace je převáděna pomocí interneuronů také k  $\alpha$ -motoneuronům inervujícím další svaly účastníci se pohybu. Protahením svalu způsobená aktivita svalových vřetének facilituje svaly agonistické a inhibuje antagonistické. Aferentace ze šlachového orgánu (viz. níže) má přesně opačný a pozdější efekt, z důvodu vyššího prahu dráždivosti. (Ambler, 2004)

Ve šlachách kosterních svalů jsou nervová zakončení, která se nazývají Golgiho šlachový orgán. Tato zakončení jsou vzhledem ke svalovým vláknům zapojena sériově. V případě velmi výrazného napětí šlachy utlumí reflexně aktivitu  $\alpha$ -motoneuronů svého svalu, a tím zabrání jeho poškození. Mimovolní protažení kosterního svalu je okamžitě korigováno aktivitou svalových vřetének, která vede ke zvýšení napětí svalu. Nárůst napětí je tlumivě korigován aktivitou tzv. spred vláken. Tyto zpětnovazebné okruhy jsou nejjednoduššími způsoby řízení tonu svalu na segmentální úrovni. (Dufek in Kaňovský, 2004)

Intrafuzální vlákna svalového vřeténka mají také eferentní motorické zásobení. Tato nervová vlákna jsou pomaleji vedoucího typu gama –  $\gamma$ -motoneurony. (Dufek in Kaňovský, 2004) Mohou ovlivnit dráždivost svalových vřetének podle stupně natažení svalu. Uplatňují se v tzv. gama kličce. Jedná se o spinální motorický okruh tvořený malými neurony předních rohů míšních, které inervují svalová vřeténka. (Ambler, 2004) Impulz cestou  $\gamma$ -motoneuronu kontrahuje intrafuzální vlákna, dojde k podráždění aferentních vláken svalového vřeténka a přes  $\alpha$ -motoneuron dojde ke zvýšení napětí extrafuzálních vláken. Aktivace svalového vřeténka gama vláknem tedy zvýší napětí ve svalu. Gama klička spolu s vlastní aktivitou  $\alpha$ -motoneuronu umožňuje přesný a cílený pohyb. (Dufek in Kaňovský, 2004) Gama klička je tedy autoregulační

zpětnovazebný systém, který řídí dráždivost receptoru v závislosti na intenzitě a kvalitě podnětu.

(Trojan, 2005)

Svalový tonus ovlivňuje i aktivita z exteroceptorů a visceroreceptorů. Na míšní úrovni se informace z těchto receptorů mísí s informacemi ze svalových vřetének a Golgiho orgánů jednotlivých svalů. Výsledkem zpracování všech těchto vstupů, pod řízením supraspinálních struktur, je svalové napětí i motorika. (Dufek in Kaňovský, 2004)

Supraspinální řízení svalového tonu se děje přímým ovlivněním aktivity  $\alpha$ -motoneuronu a ovlivněním aktivity gama-motoneuronů a spinálních interneuronů. Vliv pyramidové dráhy na aktivitu  $\alpha$ -motoneuronů má tlumivý charakter. Při přerušení této dráhy dojde ke zvýšení dráždivosti a rozvíjí se spastický syndrom. (Dufek in Kaňovský, 2004)

Při řízení opěrné motoriky má zásadní význam extrapyramidový systém. Nucleus ruber a vlákna tractus reticulospinalis lateralis mají tlumivý vliv na  $\alpha$ - a  $\gamma$ -motoneurony extenzorů a facilitační na motoneurony flexorů. Opačný vliv mají vlákna z nucleus vestibularis lateralis a vlákna tractus reticulospinalis medialis. Posturální reflexy realizované touto cestou udržují svalový tonus. Porucha v oblasti bazálních ganglií se projeví zvýšením svalového tonu plastické povahy – rigiditou. (Dufek in Kaňovský, 2004)

Významným modulačním centrem udržování svalového tonu a řízení opěrné i cílené motoriky je mozeček. Řízení svalového tonu opěrných svalů má na starost archicerebellum a paleocerebellum. Porucha funkce se projeví snížením svalového tonu. (Dufek in Kaňovský, 2004)

## 2.3 Spasticita

Při poškození centrálního nervového systému vznikají zvláštní typy zvýšeného svalového napětí označované jako spasticita a rigidita<sup>3</sup>. Spasticita je součástí odpovědi na poškození centrálního motoneuronu. Aktivita  $\alpha$ -motoneuronu zůstává po výpadku sestupných drah především pod vlivem svalových vřetének a šlachových tělísek. (Silbernagel, 2001; Votava in Trojan, 2005; Ward, 2003)

Již v roce 1980 Lance definoval spasticitu jako motorickou poruchu charakterizovanou na rychlosti závislým zvýšením tonických napínavých reflexů, vyplývající z hyperexcitability napínavého reflexu jako součásti syndromu horního motoneuronu. (Ozcakir, 2007)

Dle definice Americké asociace elektrodiagnostické medicíny je spasticita na rychlosti pohybu závislé zvýšení svalového tonu způsobené patologickým procesem, který postihuje suprasegmentální dráhy k  $\alpha$ -motoneuronům,  $\gamma$ -motoneuronům nebo spinálním segmentálním neuronům. (Dufek in Kaňovský, 2004)

Další definice formulována v rámci programu SPASM pod hlavičkou EU říká, že spasticita je porucha senzomotorické kontroly, vznikající z léze horního motoneuronu a projevující se občasnou nebo trvalou mimovolní svalovou aktivitou. (Opara, 2008)

Jedná se tedy o typ zvýšeného svalového tonu, který se projevuje nadměrnou reakcí na pasivní protažení. V různé míře se na vzniku spasticity podílí zvýšená dráždivost  $\gamma$ -motoneuronů, které mění dráždivost svalových vřetének. Menší vliv má přímé působení na  $\alpha$ -motoneuron. (Votava in Trojan, 2005)

---

<sup>3</sup> Rigidita je zvýšené svalové napětí, které se, na rozdíl od spasticity, nezvyšuje spolu se stupněm protažení, ale zůstává stejné v celém průběhu pasivního pohybu. (Votava in Trojan, 2005)



Patofyziologie vyplývá z porušení inhibičních vlivů na tzv. rychlý napínací reflex a excitačních vlivů na  $\alpha$ - a  $\gamma$ -motoneuron extenzorů. Důvodem zvýšení svalového tonu je tedy na rychlosti závislé zvýšení tonických napínacích reflexů spojené s abnormálním zpracováním propioceptivních informací v míše. V zásadě čím rychleji je pasivní napínací pohyb proveden, tím mohutnější je reakce svalových vřetének a následná svalová odpověď. Pojmenovat lze tento fenomén závislosti na rychlosti jako „velocity-dependent“. Mohutnost spastické kontrakce je také tzv. length-dependent, tedy závislá na délce protažení svalu. Čím větší je protažení svalu, tím větší je reflexní spastická odpověď. (Kaňovský in Kaňovský, 2004)

Významným spastickým fenoménem je příznak sklapovacího nože popsán již v roce 1906 Sherringtonem. Při prudkém protažení svalu rychle narůstá fázický odpor, který náhle klesne a sval se bez odporu může protáhnout. (Trojan, 1990) Patofyziologie je však nejistá a může zahrnovat více příznaků než jen dysfunkci kortikospinální dráhy. Jedním z vysvětlení je, že fenomén sklapovacího nože je kombinace patologického tonického napínacího reflexu modifikovaného aferentními vlákny sloužícími flexorovým reflexům. V podstatě je toto možné vysvětlit jako hranici v protažení svalu, za kterou už je pohyb tak pomalý, díky prostému mechanickému odporu svalu, a sval tak natažený do délky, že spasticita dle dříve uvedených závislostí mizí. (Kaňovský in Kaňovský, 2004) Dalším možným prvkem jsou Ib vlákna svalového vřeténka. Sprej větvičkovitá zakončení inhibují vlastní sval, aby se při velkém odporu nepoškodil.

Spasticita může být spíše statická nebo více dynamická. Spasticita dynamická má charakter pérového odporu, který se po přerušení pasivního protažení svalu snižuje. Statická kontrakce svalu pokračuje i po přerušení pasivního protažení. (Trojan, 1990; Kaňovský in Kaňovský, 2004)

Spasticita se u centrálních paréz objevuje pouze v některých svalech, zatímco antagonistické svaly bývají chabé, utlumené. Vzniká tedy svalová nerovnováha, která rozdíl nadále prohlubuje. Pacienti se spasticitou vzniklou po centrální mozkové příhodě se projevují typickým antigravitačním vzorcem držení končetin, charakteristickou addukcí ramene, flexí lokte a zápěstí na horní končetině a addukcí kyčle, flexí kolene a plantární flexí hlezna na končetině dolní. Tato postura významně ovlivňuje vzhled těla, rovnováhu a chůzi. (Votava in Trojan, 2005; Ozcakir, 2007)

Nejčastější klinické diagnózy vyvolávající spasticitu jsou cévní mozkové příhody, poranění mozku či míchy, nádory centrální nervové soustavy, roztroušená skleróza mozkomíšní.

### 2.3.1 Spasticita následkem poškození míchy

Poškození míchy, které zasáhne výhradně vlákna pyramidové dráhy, ovlivní tonus pouze akrálních částí těla. Dojde-li ale k větší lézi kortikospinálního traktu, kde převládá postižení extrapyramidových drah nad pyramidovými, nastane nerovnováha mezi jejich působením. Tato nerovnováha spočívá hlavně v absenci inhibičních kmenových vlivů vedených drahou extrapyramidovou. Absence způsobí zvýšení tonické aktivace  $\gamma$ -motoneuronů a jejich hyperaktivitu. (Ambler, 2004)

U inkompletní léze může zůstat zachováno facilitační působení ventrálních retikulospinálních a vestibulospinálních drah. Tento nález způsobí, že se inkompletní léze projeví mírnější spasticitou než léze kompletní. U kompletních lézí bývají v popředí výrazné flexorové spasmy flexorových svalových skupin (viz níže). (Kaňovský in Kaňovský, 2004)

Ihned po přerušení drah nastává míšní šok. Toto období trvá 3 až 6 týdnů a je charakteristické vyhasnutím reflexů. Po této době se začíná zvyšovat tonus a nastupuje spasticita.

U tohoto typu centrální parézy je porušen mechanismus reciproční inervace, nedochází k útlumu antagonistů a vzniká tzv. ko-kontrakce. (Votava in Trojan, 2005)

### 2.3.2 Spasticita následkem poškození mozku

Cerebelární spasticita vzniká převážně v důsledku ztráty nadřízeného působení mozkového kortexu na kmenové inhibiční struktury. Nejčastěji dochází k lézi pyramidové dráhy v oblasti capsula interna a prekapsulárně. (Kaňovský in Kaňovský, 2004) Období vyhasnutí reflexů je při tomto typu poškození mnohem kratší, trvá většinou pouze 3 dny. Poté se v průběhu týdnů rozvíjí spasticita. Rozdílem oproti postižení při poškození míchy bývá zachovaná reciproční inervace. (Votava in Trojan, 2005) Klasickým klinickým obrazem je spastická hemiparéza s tzv. antigravitačním typem postury. (Kaňovský in Kaňovský, 2004)

### 2.3.3 Syndrom horního motoneuronu

Spasticita je pouze jedním z příznaků syndromu horního motoneuronu. Příznaky tohoto syndromu se dělí na pozitivní a negativní. Pozitivní symptomy jsou charakterizovány svalovou hyperaktivitou – spastická odpověď na pasivní protažení svalu, hyperreflexie, klony, flexorové spasmy, eferentní pálení a asociativní motorické poruchy. (Kaňovský in Kaňovský, 2004)

Flexorové spasmy se od spasticity odlišují svou patofyziologií. Nevznikají na základě abnormálních propioceptivních reflexů, ale jde o běžné flexorové reflexy disinhbované lézí supraspinálních struktur. Strukturou zodpovědnou za inhibici je retikulospinální trakt. Nejčastěji se flexorové spasmy vyskytují u pacientů s transverzální lézí míšni. (Kaňovský in Kaňovský, 2004)

Eferentní pálení bývá mylně považováno za součást spastických projevů. Jedná se o kontinuální mimovolní svalové kontrakce, které se objevují v naprosté nezávislosti na jakýchkoliv podnětech z periferie. Nejznámějším případem projevů eferentního pálení je tzv.

Wernickeovo-Mannovo držení. U pacientů s tímto držením je na dolní končetině popisována typická spastická kontrakce a na končetině horní trvalá výrazná flexorová kontrakce. (Kaňovský in Kaňovský, 2004)

Asociované reakce vznikají šířením eferentní aktivace  $\alpha$ -motoneuronů a jejich impulzů propriospinálními drahami. Nejznámější formou této vzdálené synkineze je zvýraznění spasticity flexorů horní končetiny u hemiparetického pacienta při velkém úsilí ve snaze o chůzi. (Kaňovský in Kaňovský, 2004)

### 2.3.4 Spasticita u dětí

Nejčastější příčinnou pyramidové symptomatologie a spasticity u dětí je dětská mozková obrna (DMO). Vzniká tedy cerebelární spasticita ve většině případů spojená s extrapyramidovou symptomatologií způsobenou postižením bazálních ganglií. (Kaňovský in Kaňovský, 2004)

Příčinou mozkového poškození je nejčastěji prenatální nebo perinatální hypoxie, dále mechanické faktory vážící se k deformaci lebky a mozku během porodu, intrauterinní infekce či podvýživa plodu. Změny, které vedou k trvalé mozkové lézi, nastávají již po 3 až 4 minutách nedostatečné oxygenace mozkové tkáně. (Kaňovský in Kaňovský, 2004)

Syndrom horního motoneuronu u dětí s mozkovou obrnou se projevuje téměř stejně jako u dospělých. Rozdíl je pouze ve spastické dystonii – přetrvávajících tonických kontrakcích. U DMO jde o pravou dystonii, která koexistuje se spastickou motorickou poruchou. Tato odlišnost je důležitá pro fyzioterapii, oproti dospělé spastické dystonii totiž hypertonus u DMO dobře reaguje na klasické fyzioterapeutické metody a chemodenervační léčbu. (Kaňovský in Kaňovský, 2004) U většiny pacientů s DMO lze pozorovat sníženou svalovou sílu spolu s abnormální svalovou aktivitou v paretických svalech končetin a trupu, s dyskoordinací mezi agonisty a antagonisty. (Kraus, 2005)

### 2.3.5 Léčba spasticity

Pacienti s lézí centrálního motoneuronu trpí nadměrnou svalovou aktivitou spolu s dalšími projevy, jako jsou nežádoucí ko-kontrakce, spastická dystonie, svalová slabost, svalové kontraktury a bolest. Všechny tyto projevy mohou zvyšovat pacientovu invaliditu. (Ward, 2003)

Jedním z cílů terapie je zvýšit pacientovy funkční schopnosti. Konkrétně tedy chceme dosáhnout zvýšení mobility a rozsahů pohybu, zajistit hygienu, vylepšit obraz těla, usnadnit rehabilitaci a nošení ortéz. Žádaného efektu lze dosáhnout inhibicí drah, které jsou hyperaktivní a převažují nad funkčními, dále korekcí nerovnováhy neurotransmiterů, či úpravou jejich deficitu. (Kraus, 2005; Ozcakir, 2007)

Léčba nadměrné svalové aktivity by měla být komplexní a vhodně kombinována. Je třeba léčit složku biomechanickou, změny na šlachách a měkkých tkáních, současně se složkou neurogení. Mezi dostupné metody patří rehabilitace, fyzikální terapie a farmakoterapie aplikovaná systémově, regionálně či lokálně. Dále je možno využít indikaci ortéz, ortopedické korekce nebo selektivní zadní rhizotomie. (Kraus, 2005; Ward, 2003)

Základním léčebným prostředkem je fyzioterapie, která musí probíhat před, během i po farmakoterapii. (Ward, 2003)

Spasticitu je možné do jisté míry tlumit farmakologicky. Některé z léků mají větší účinek na spasticitu míšní než na spasticitu mozkového původu. Není vždy nutné spasticitu farmakologicky ovlivňovat. V některých případech může být její snižování dokonce nevhodné a při odstranění dojde naopak k omezení funkčních schopností pacienta, je proto třeba indikovat léčbu individuálně. Spasticita může být využitelným jevem. Například spasticita extenzorů na dolních končetinách u některých osob po poranění míchy umožňuje oporu o chodidlo bez prolomení kolenního kloubu. (Votava in Trojan, 2005) Léčba nadměrné svalové aktivity je tedy

indikována pouze u pacientů, jejichž spasticita vyvolává funkční handicap, nebo u nichž je riziko vzniku komplikací v podobě svalových kontraktur. (Kraus, 2005; Ward, 2003)

Léčba nadměrné svalové aktivity by měla být komplexní a vhodně kombinována. Je třeba léčit složku biomechanickou, změny na šlachách a měkkých tkáních, současně se složkou neurogení. Mezi dostupné metody patří rehabilitace, fyzikální terapie a farmakoterapie aplikovaná systémově, regionálně či lokálně. Dále je možno využít indikaci ortéz, ortopedické korekce nebo selektivní zadní rhizotomie. (Kraus, 2005; Ward, 2003)

Systémová léčba je indikována u stavů s difúzní nadměrnou svalovou aktivitou. Nejčastěji se používá diazepam, baclofen, tizanidin a dantrolen. Většina látek se podává orálně. Tyto léky působí neselektivně, a proto mohou vyvolat nežádoucí účinky, jako je sedace, celková svalová slabost, změny nálad a kognitivních schopností. Vyznačují se také krátkou dobou účinku. Baklofen je do těla dodáván intratekálně pumpou. Intratekální aplikace je invazivní zákrok a může vykazovat vedlejší účinky, například bolest hlavy, zvracení, celková slabost a přechodná retence moči. Výrazná redukce svalového tonu však řadí tuto metodu mezi často používané. (Ozcakir, 2007)

Hlavním léčivem pro lokální léčbu je botulotoxin, který může společně s fyzioterapií dosáhnout snížení spasticity a zvýšení funkčních schopností. Botulotoxinu bude věnována samostatná kapitola. Dříve se užívala také lokální anestetika, etylalkohol a fenol. Výhodou alkoholu a fenolu proti botulotoxinu je jejich časný nástup účinku, delší doba trvání efektu, nižší cena, větší flexibilita četnosti podání a chybění antigenicity. Fenol vykazuje v dostupných studiích srovnatelný efekt s botulotoxinem hodnocený Ashworthovou škálou. Naopak argumentem proti jejich používání jsou jejich vedlejší účinky, bolestivá aplikace a destruktivní účinek na tkáň. Aplikace fenolu či alkoholu může způsobit chronické dysestésie, ložiskové změny ve svalu a cévní reakce. (Kraus, 2005; Ward, 2003)

## 2.4 Botulotoxin

Botulotoxin (BTX) je jeden z nejsilnějších biologických toxinů, produkováný gram-negativní anaerobní bakterií *Clostridium Botulinum*. Kromě této bakterie jsou schopny produkce některých typů proteinů i další bakterie. Například *Clostridium Argentinae* (BTX-G), *Clostridium Barati* (BTX-F), nebo *Clostridium Butyricum* (BTX-E). (Verderio,2007; Kraus, 2005)

Existuje sedm serologicky odlišných typů toxinů s podobnými vlastnostmi, všechny inhibují uvolnění acetylcholinu do synaptické štěrbině a účinkují pouze na neuromuskulární ploténce. Jednotlivé typy toxinů jsou označeny písmeny A, B, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, D, E, F, G. Sérotypy BTX se liší druhem zvířat, která napadají, a také závažností a dobou trvání otravy, kterou způsobí. (Schulte-Mattler, 2008) Chemicky se odlišují cílovým proteinem, na který se váží jejich lehké řetězce. BTX-A štěpí SNAP-25, zatímco BTX-B stíhá VAMP (vesicle-associated membrane protein). (Ozcakir, 2007; Casale, 2008)

Komerčně využitelný v medicíně je pouze BTX-A a BTX-B. Botulotoxin typu A je využíván ve dvou léčebných modifikacích – Botox® a Dysport®, botulotoxin typu B jako Myobloc®. (Casale, 2008; Shetty, 2008)

Bakterie uvolňuje BTX jako jednoduchý netoxický polypeptidový řetězec. Proteolýzou, během sekrece z buňky, jsou však aktivovány a navzájem vázány disulfidovým můstkem v dvouřetězcové molekuly (lehký a těžký řetězec), tím se BTX stává toxickým. In vivo se BTX váže s netoxickými proteiny, které ho chrání před zničením proteolýzou. BTX-A je chráněn například hemagglutininem-33. (Kostrzewa, 2007) V lidském těle pak působí chemickou denervací skrze blokádu neuromuskulárního přenosu inhibicí uvolnění acetylcholinu. (Kraus, 2005; Verderio, 2007)

BTX může svou vysokou toxicitou způsobit tři typy onemocnění – klasický, raný a infantilní botulismus. Tradičním zdrojem nákazy jsou špatně konzervované potraviny a branou vstupu toxinu zažívací trakt. Pouze u raného botulismu se toxin do těla dostává skrze otevřenou ránu. Botulismus se projevuje svalovou ochablostí až paralýzou. Životu nebezpečná je paralýza dýchacího a bulbárního svalstva. (Kraus, 2005) Paralýza kosterního svalstva, jako hlavní symptom otravy BTX, je známa již od 18. století. (Schulte-Mattler, 2008)

Od objevení terapeutického využití chemické denervace se BTX používá k léčbě skupiny onemocnění charakteristických cholinergní hyperaktivitou – dystonie, blefarospasmus, tremor, hyperhydrosis, atd. Až později byla využita tato terapie k léčbě spasticity. (Ozcakir, 2007, Verderio, 2007)

## 2.5 Historie botulotoxinu

V roce 1820 a 1822 publikoval Justinus Karner dva články, ve kterých popisuje klinický efekt botulotoxinu. Zmínil se zde také o detailních symptomech působení botulotoxinu na lidský organismus – nedostatek slz, dilatované pupily a svalová paralýza. (Lowe, 2007) Ve svých článcích předpokládal, že toxin může být využit k blokování hyperaktivity sympatického nervového systému (Sheth, 2008) a prevenci abnormálních svalových pohybů (Lowe, 2007).

V roce 1870 v Německu byl zaveden název “ botulinum toxin“, odvozený od latinského slova botulus (“párek“). Název odráží fakt, že jde o toxin produkovaný špatně připravenými párky. (Kostrzewa, 2007)

V roce 1885 Claude Bernard předpověděl, že jed - BTX může být použit k destrukci života, nebo jako prostředek k léčbě nemocí. (Schulte-Mattler, 2008)



Pierre Emile van Ermengem v roce 1895 izoloval bakterii *Clostridium botulinum*. (Sheth, 2008)

Více než sto let byl botulotoxin znám pouze jako jed ze zkaženého masa. (Kostrzewa, 2007) V roce 1930 byl veden výzkum pro možnost využití botulotoxinu jako chemické zbraně. (Lowe, 2007) Pro chemickou válku byl však nepoužitelný, protože za přítomnosti kyslíku jsou jeho toxické vlastnosti degradovány. (Kostrzewa, 2007)

V roce 1944 Edward Schantz extrahoval čistý toxin. (Sheth, 2008)

V roce 1949 Burgen a kolegové oznámili svůj objev říkající, že botulotoxin blokuje neuromuskulární přenos. (Sheth, 2008)

Až Dr. Alan Scott publikoval výsledky terapeutického využití botulotoxinu a to při léčbě strabismu, v roce 1973 u opic a následně v roce 1980 tutéž léčbu zopakoval u lidí. (Lowe, 2007)

V roce 1978 povolila FDA ( Food and Drugs Administration) testování botulotoxinu typu A na lidech (Sheth, 2008) a v roce 1989 dostal botulotoxin od této organizace schválení pro terapeutické a kosmetické využití. (Savardekar, 2008)

## 2.6 Účinek botulotoxinu na neuromuskulární ploténku

Hlavním účinkem BTX je inhibice uvolnění acetylcholinu na neuromuskulární ploténce, mezi terminálním vláknem motorického nervu a svalovým vláknem, a touto cestou způsobená chemická denervace projevující se snížením svalového tonu. (Casale, 2008)

Působení BTX na nervosvalovou ploténku lze rozdělit do tří fází: vazba na presynaptickou membránu, internalizace, a vlastní toxická aktivita.

BTX se selektivně a ireverzibilně naváže svým těžkým řetězcem na presynaptickou membránu. Různé typy botulotoxinu se váží pouze na odpovídající kombinace akceptorových molekul. (Kraus, 2005)

Internalizace je proces, při kterém se BTX dostává do buněčného cytosolu. Komplex toxinu s akceptorovou molekulou je postupně zavzat do endosomu, který se následně i s BTX přesune do cytosolu. Dalším internalizačním procesem je translokace. Toxin pomocí iontové pumpy změni pH uvnitř endosomu. Kyselé prostředí umožní toxinu změnit tvar své molekuly a penetrovat skrze membránu endosomu do cytosolu. Na změně tvaru se podílí zejména těžký řetězec. (Kraus, 2005; Kostrzewa, 2007)

Uvnitř buňky působí toxicky lehký řetězec toxinu. Selektivně štěpí membránové proteiny potřebné pro splynutí synaptických vezikul s presynaptickou membránou a následné vylití neurotransmiteru do intersynaptického prostoru. Těmito proteiny jsou SNAP-25 a VAMP (synaptobrevin-2). SNAP-25 je součástí presynaptické membrány a je selektivně štěpen BTX-A, zatímco BTX-B štěpí pouze VAMP, který je součástí membrány vezikulu. (Galli, 2007; Casale, 2008) Výsledkem rozštěpení jednotlivých bílkovin je destrukce SNARE komplexu. Vznik SNARE komplexu je podmínkou pro splynutí membrány acetylcholinových vezikul s membránou presynaptického zakončení axonu. Zablokováním SNARE komplexu BTX zastaví jakýkoli další přenos na neuromuskulární ploténce. Zablokováním přenosu mezi nervovým zakončením a svalem vznikne chabá paréza. (Kraus, 2005; Galli, 2007; Casale, 2008)

Vazba toxinu na presynaptickou část neuromuskulární junkce je prakticky ireverzibilní. Axon je však schopen tuto blokádu překonat mechanismem zvaným „axonal sprouting“. Jde o mechanismus tzv. pučení nových nervových zakončení. Nové výběžky obcházejí zablokovanou oblast a tvoří nová spojení se svalem. K tvorbě výběžků dochází již 48 hodin po intoxikaci. Návrat plné síly svalu přichází většinou po třech měsících, spolu s resyntézou dezaktivovaných

proteinů SNARE komplexu a následnou restitucí původních neuromuskulárních plotének. (Kraus, 2005)

Schulte-Mattler (2008) uvádí nástup účinku BTX na nervová zakončení do 100 hodin od aplikace a obnovu funkce po 8-mi týdnech.

Díky vlivu na bílkoviny SNARE komplexu může botulotoxin, teoreticky, působit nejen všude tam, kde je přenos informací zajišťován acetylcholinem, ale i tam, kde uvolnění neurotransmiteru reguluje SNARE komplex. (Casale, 2008)

### 2.6.1 Účinek botulotoxinu na příčně pruhovaný sval ovlivněný spasticitou

Hlavním neurotransmiterem příčně pruhovaného svalstva, přítomný mezi  $\alpha$ -motoneuronem a extrafuzálním svalovým vláknem, je acetylcholin. Jak již bylo popsáno, botulotoxin, skrze acetylcholin, blokuje synaptický přenos impulzů motorického nervu. Touto cestou je realizována přímá inhibice svalové kontrakce.

Acetylcholin je přítomen také v intrafuzálních vláknech svalového věténka. Zde tedy vzniká další možnost pro chemické působení BTX. BTX blokuje přenos mezi  $\gamma$ -motoneuronem a intrafuzálním svalovým vláknem. Inhibicí intrafuzálních vláken dochází ke zmírnění patologické aferentace ze svalového věténka do vyšších etáží CNS, a tím je zpětnovazebně tlumena aktivita centrálních struktur generujících abnormální spastickou svalovou kontrakci. Reakcí přes intrafuzální vlákna je doplněna přímá inhibice extrafuzálních vláken. (Casale, 2008; Kraus 2005)

## 2.6.2 Účinek botulotoxinu na spastický sval u dětí

Podstata působení botulotoxinu je stejná jako u dospělých pacientů. Existuje však další efekt velmi důležitý pro dětské pacienty, prokázaný Cosgrovem a Grahamem na myších s hereditární spasticitou dolních končetin, zabezpečení normálního růstu pro spastické svaly. Předpokládá se, že trvalá patologická kontrakce brání spastickým svalům v jejich růstu, botulotoxin skrze ovlivnění extrafuzálních a intrafuzálních vláken zabrání těmto sekundárním změnám. Během trvání snížené spastické kontrakce v období po aplikaci je také možné za pomoci fyzioterapie zvýšit a kvalitativně ovlivnit motorickou úroveň, což je nejdůležitějším důsledkem léčby botulotoxinem. (Kaňovský in Kaňovský, 2004)

## 2.6.3 Účinek botulotoxinu na autonomní nervový systém

BTX ovlivňuje jak somatický, tak autonomní nervový systém. (Casale, 2008) Pro svou neschopnost překonat hematoencefalickou bariéru se botulotoxin váže primárně na zakončení motorických nervů, parasymptických nervů a sympatických nervů, které inervují potní žlázy. (Kostrzewa, 2007)

V autonomním nervovém systému není k neuromuskulárnímu přenosu jednotně využíván acetylcholin. Tento je neurotransmiterem pouze v preganglionální části sympatiku, zatímco u parasymptiku v preganglionální i postganglionální části. Příkladem působení acetylcholinu je relaxace cévní stěny, kontrakce detrusoru močového měchýře, nebo kontrakce hladké svaloviny potních a slinných žláz. (Casale, 2008)

Efekt BTX-A na cholinergní synapse slinných a potních žláz přetrvává delší dobu než je tomu u zakončení motorických nervů. (Schulte-Mattler, 2008)

## 2.7 Indikace pro aplikaci botulotoxinu

Botulotoxin působí inhibicí uvolnění acetylcholinu na neuromuskulárních a autonomních cholinergních zakončeních lokalizovaných v okolí místa vpichu. Z tohoto vyplívají možné indikace. Intramuskulární injekce botulotoxinu se používají k léčbě onemocnění projevující se abnormálním svalovým napětím. Jsou metodou první volby pro pacienty s fokální spasticitou. U dospělých pacientů je indikována léčba spasticity nejčastěji způsobené cévní mozkovou příhodou, dále roztroušenou sklerózou mozkomíšní, kranio cerebrálními nebo míšními traumaty a neurodegenerativními onemocněními a léčba svalových dystonií. Indikací mohou být i onemocnění, která nejsou čistě neuromuskulárního původu, například bolesti hlavy a myoskeletální bolesti. Botulotoxin je také možno využít při léčbě autonomních dysfunkcí - pro snížení hypersalivace, dostupné studie toto dokazují na pacientech s bulbární formou amyotrofické laterální sklerózy a Parkinsonovou chorobou. K dalším indikacím patří ovlivnění hyperhidrózy<sup>4</sup>, achalazie<sup>5</sup>, hyperreflexie detrusoru, spastická dysfonie a strabismus. Mimo terapeutické účely je botulotoxin využíván v kosmetice. Výběr vhodného pacienta je hlavním předpokladem úspěchu léčby. (Bareš in Kaňovský, 2004; Schulte-Mattler, 2008; Kostrzewa, 2007; Savardekar, 2008; Gordon, 2006)

### 2.7.1 Stav po cévní mozkové příhodě

Vhodná je aplikace botulotoxinu A u pacientů s cévními příhodami a to již ve stadiu časně rehabilitace. Vzniká zde možnost zabránění rozvoje kontraktur postižených končetin a usnadnění rehabilitace. Cíle terapie jsou i zde individuální a měli by být realistické. U většiny pacientů, například, nelze očekávat úplné obnovení původních funkčních schopností ruky, avšak lze zabránit poraněním dlaně způsobeným nehty chronicky flekčně fixovaných prstů. Možné cíle

---

<sup>4</sup> Nadměrné pocení

<sup>5</sup> Porucha relaxace svalstva na přechodu mezi jícnem a žaludkem

terapie botulotoxinem jsou: redukce bolesti, prevence poškození tkáně, uplatnění spasticitou skryté funkce ruky, zlepšení chůze, ulehčení fyzioterapie a ošetrovatelské péče. Tyto cíle jsou společné pro všechny pacienty se spasticitou. Již práce Dase a spolupracovníků z roku 1989 prokázala efekt botulotoxinu pro pacienty se spasticitou horních končetin v důsledku cévní mozkové příhody. Ozcakir a kolegové v roce 2007 provedli studii účinku botulotoxinu A na post-CMP spasticitu. Jejich výsledky udávají bezpečné a efektivní snížení svalového tonu a zvýšení rozsahu pohybu, spolu s funkčním zlepšením. Po BTX injekcích však neuvádí hodnotitelné globální zlepšení funkce. (Bareš in Kaňovský, 2004; Schulte-Mattler, 2008; Ozcakir, 2007)

### 2.7.2 Dystonie

Botulotoxin je metodou volby zejména pro dystonie fokální<sup>6</sup> – blefarospasmus, cervikální dystonii a tzv. writer's cramp. Botulotoxin je velice účinnou dlouhodobou léčbou fokálních dystonií. Blefarospasmus je silný spasmus svalů očního víčka, který pevně zavře oční štěrbinu. Botulotoxin se k léčbě tohoto onemocnění úspěšně používá již od roku 1984. Dávka pro jedno oko se doporučuje 7,5 U pro Botox® a 340 U pro Dysport®. Od dávky jsou odvislé nežádoucí účinky, které se v této indikaci vyskytují v 15 až 50%. Jedná se o ptózu víčka, diplopii a vysychání oka. BTX je aplikován do musculus orbicularis oculi, odkud také může difundovat na nežádoucí místa. Cervikální dystonie, nebo-li spastická torticollis, je nejrozšířenější fokální dystonií, která se projevuje stáčením hlavy mimo její obvyklou pozici. Botulotoxin je při léčbě tohoto onemocnění více efektivní a má menší vedlejší účinky než anticholinergika podávaná orálně. Lehké a přechodné vedlejší účinky se mohou vyskytnout v podobě instability krku,

---

<sup>6</sup> Dystonie je syndrom projevující se mimovolnými trvalými nebo intermitentními svalovými kontrakcemi způsobujícími krouživé a repetitivní pohyby a abnormální posturu. Podle rozšíření se rozlišuje dystonie generalizovaná, fokální, segmentální, multifokální a hemidystonie. (Schulte-Mattler, 2008)

bolesti v krku a dysfagie. Pro lokalizaci v rizikové oblasti je zde nezbytná přesná identifikace svalu a individuálně přiměřená dávka. Úspěšnost terapie je udávána 70 až 100% a jedním z nejdůležitějších efektů je úleva od bolesti. (Schulte-Mattler, 2008; Kostrzewa, 2007)

### 2.7.3 Dětská mozková obrna

Největší dětskou indikační skupinou jsou pacienti s dětskou mozkovou obrnou. Pro cílenost terapie existují určitá indikační kritéria. Indikací pro podání botulotoxinu A u dětí se spasticitou způsobenou DMO by měla být abnormální mimovolní spastická nebo spasticko-dystonická kontrakce, která:

- je odpovědná za významné funkční omezení,
- je lokalizovaná na skupinu nebo několik skupin svalů,
- má charakter dynamické funkční kontraktury,
- je patrna při klinických testech. ( Kraus, 2005)

Cílem léčby může být zlepšení aktivní funkce pomocí získání nové schopnosti, zvýšení rychlosti stávajících činností, nebo alespoň zlepšení hygieny a komfortu a ulehčení péče o nesamostatného pacienta.

Botulotoxin může výrazně přispět ke zrychlení chůze a zlepšení jejího rytmu u dětí s dětskou mozkovou obrnou. (Wong, 2004) V podstatě botulotoxin sníží například nadměrný tonus adduktorů, tím se zvýší možný rozsah pohybu do abdukce a ve spolupráci s fyzioterapií se tak může zlepšit chůze. (Ward, 2003) Galli a další (2007) provedla analýzu chůze u 15 chodících dětí s mozkovou obrnou, indikovaných k aplikaci botulotoxinu. Kritériem pro zařazení do studie byla dynamická kontraktura lýtky a žádná předcházející ortopedická intervence na dolních končetinách. Součástí studie byla i kontrolní skupina. Dětem byl aplikován Botox® do mediální a laterální části musculus gastrocnemius v dávce 2-6 U na kg tělesné hmotnosti. Po

aplikaci probíhala intenzivní fyzioterapie. Výsledky ukázaly, že snížení aktivity musculus gastrocnemius umožní správné zapojení musculus tibialis anterior a tím se výrazně zlepší kinematika nohy během chůze. Léčba měla pozitivní vliv na vyrovnání potologických úhlů kotníku a kolene a tím na kontakt nohy s podložkou. Dále zvětšení rozsahů pohybu vylepšilo fázickou fázi krokového cyklu. (Galli, 2007)

Zmírnění bolesti, která se také spolupodílí na stupni funkčního deficitu je dalším důležitým a žádoucím efektem terapie spasticity botulotoxinem. U některých pacientů aplikace botulotoxinu může nahradit nebo alespoň oddálit ortopedickou intervenci. (Kraus, 2005; Kaňovský in Kaňovský, 2004; Bareš in Kaňovský, 2004)

#### 2.7.4 Ovlivnění bolesti

Botulotoxinem je možné ovlivnit bolestivé stavy související se zvýšeným svalovým napětím, kromě bolestí způsobených přímo spasticitou jsou to například bolesti hlavy nebo trigger points. Bolest se zmírní především v závislosti na snížení svalového tonu a ovlivnění metabolismu svalových vláken. U trigger points není jisté, zda je efekt způsoben samotným botulotoxinem nebo vpichem (princip suché jehly). (Casale, 2008) Současné studie udávají také možnost, že BTX-A inhibuje uvolnění určitých neuropeptidů zodpovědných za vznik bolesti. (Gordon, 2006) Casale (2008) ve svém článku publikoval, že analgézie doprovázející efekt botulotoxinu není výhradně výsledkem svalové relaxace. Experimenty in vitro, in vivo a klinické zkušenosti nasvědčují tomu, že BTX působí na somatické a autonomní nervové dráhy spojené s vnímáním bolesti. Dalším faktorem je efekt na zakončení sensorických a motorických vláken během hyperaktivity a také působení na spinální a suprasegmentální úrovni. Výsledkem může být normalizace aferentních signálů s následnou úpravou motorických strategií. Přesný mechanismus účinku BTX na bolest není přesně znám a současné studie se ve svých výsledcích výrazně rozcházejí. Předpokládá se, že BTX nelze ovlivnit akutní nociceptivní bolest ani práh



bolesti. Nicméně, redukce kožního erytému u chronických bolestí obličeje prokazují roli botulotoxinu v regulaci tonu cévní stěny a její permeability, touto cestou lze bolest ovlivnit. (Casale, 2008) Schulte-Mattler ve svém článku (2008) vyvrací možné působení botulotoxinu na bolest skrze snížení koncentrace substance P, jak uvádějí některé studie provedené pouze na zvířatech. Substance P totiž u člověka při zánětlivé reakci nebyla nalezena. Analgézii tedy pokládá pouze za výsledek svalové relaxace. (Schulte-Mattler, 2008)

Základem pro konkrétní indikaci aplikace botulotoxinu je míra postižení, podíl spasticity na poruše funkčních schopností, prognóza pacienta a stanovení cíle léčby. Nejlepších výsledků lze dosáhnout u osob s dynamickými kontrakturami bez fixní složky. Dále je pro splnění cíle léčby potřeba dostatečná volní svalová síla také v antagonistických svalech. Nezbytná pro ovlivnění funkce je následná rehabilitace. Výhodou botulotoxinu oproti ostatním lokálním přípravkům je absence histologických změn ve svalu a specifický účinek na zakončení eferentních vláken. Tento fakt podporuje vhodnost kombinace botulotoxin – fyzioterapie. (Kraus, 2005)

## 2.8 Kontraindikace

Důležitým faktorem ovlivňujícím léčbu je fixovaná vazivová spastická kontraktura. Nejedná se přímo o kontraindikaci, ale takovýto stav již není botulotoxinem ovlivnitelný. Absolutní kontraindikací pro aplikaci botulotoxinu je předchozí alergická reakce a aplikace do místa zánětu. Někteří autoři udávají také nevhodnost aplikace v období těhotenství a kojení. Není známo, že by měl BTX teratogenní účinky, panují však obavy z vyvolání předčasného porodu. Relativní kontraindikací jsou poruchy přenosu a neuromuskulární ploténce, například myasthenia gravis, Eaton Lambert myasthenický syndrom. Dále je botulotoxin kontraindikován u poruch svalového tonu ve smyslu jeho snížení. (Kaňovský in Kaňovský, 2004; Casale, 2008; Savardekar, 2008)

## 2.9 Aplikace botulotoxinu

Největším benefitem botulotoxinu oproti jiným druhům terapie spasticity je jeho lokální aplikace a s tím spojená možnost přesné lokalizace a zacílení na určitou svalovou skupinu. Jeho velké molekuly neprojdou kůží, proto je nemožná aplikace difuzí přes pokožku. Používá se proto aplikace injekční jehlou. (Schulte-Mattler, 2008)

Účinnost terapie závisí na druhu spasticity, výběru a přesném zacílení svalu, dávce a výběru preparátu. Jde vlastně o schopnost dopravení dostatečného množství neurotoxinu do požadovaného místa. (Casale, 2008)

Lokální léčba je nejvýhodnější u spasticity fokální. Klíčovým bodem je výběr konkrétních svalů. Vybrané svaly nesmí interferovat s aktuální funkcí vyvoláním nekontrolované slabosti vedoucí ke zhoršení funkce postižené končetiny. Je nutné ke každému pacientovi

přistupovat individuálně a nejlépe k identifikaci svalů použít jednu z pomocných metod. (Bareš in Kaňovský, 2004)

Precizní identifikace cílového orgánu je nutností, která zvyšuje efekt botulotoxinu a snižuje jeho dávku. Spolu se zkušeností lékaře tuto identifikaci zaručuje několik pomocných metod – EMG navádění, elektrická stimulace a sonografická monitorace. (Schulte-Mattler, 2008)

Cílovým orgánem jsou svaly, proto je zde možné použít pro lepší zacílení navádění pomocí EMG. Tato metoda je vhodná zejména při aplikaci do hlouběji uložených svalů. Speciální kanyly s teflonovým povrchem umožňují zaznamenat EMG aktivitu svalů na hrotu jehly.

Další pomocnou metodou je elektrická stimulace. Principem této metody je kanyla s teflonovým povrchem a volným hrotem umožňující stimulaci. Tkán v blízkosti hrotu jehly se stimuluje krátkými elektrickými impulzy (0,1 – 0,2 ms) s amplitudou 2-8 mA. Takto stimulovaný sval odpoví záškubem, který je viditelný nebo alespoň palpovatelný. Takto je možné rozeznat, ve kterém svalu se hrot nachází.

Sonografická monitorace vpichu je v poslední době také doporučována pro lepší identifikaci cíle, převážně u dětí. Tato metoda umožňuje navíc ještě zobrazení šíření látky ve tkáních. (Schulte-Mattler, 2008)

Odlišnou kapitolou je aplikace u dětských pacientů. Zde musí být vždy počítáno s obecnou pediatrickou problematikou při bolestivých úkonech – strach, stres, neklid a malá schopnost spolupráce. Dříve se tyto problémy řešily použitím anestezie. Celková anestezie však, kromě známých rizik, znesnadňovala identifikaci cílových svalů. Lokální anestezie byla málo účinná a neúměrně prodlužovala dobu aplikace a tím pacientovu úzkost. Dnes se proto považuje za nejvhodnější rychlá a šetrná aplikace po předchozí přesné identifikaci svalů bez použití analgetik. (Kraus, 2005)

Po aplikaci se doporučuje jeden týden vynechat fyzioterapii, toto umožní lepší navázání botulotoxinu na axonální terminály a tím se zvýší konečné množství využitelné látky. (Kaňovský in Kaňovský, 2004.)

## 2.10 Dávkování

Existuje mnoho komerčních preparátů s různými podmínkami farmakologického působení. Síla působení je značena v tzv. mouse unit (MU), což pramení z odlišné odolnosti laboratorních myší k jednotlivým přípravkům. (Schulte-Mattler, 2008)

Nejužívanějšími léčivými produkty jsou Botox® a Dysport®. Množstevní ekvivalent těchto přípravků je udáván od 1 MU Botox® : 3 MU Dysport® do poměru 1:6. (Schulte-Mattler, 2008) Myobloc®, BTX-B, je k těmto přípravkům ekvivalentní při poměru 1 MU Botox® : 3 - 4 MU Dysport® : 40 – 75 Myobloc® . (Ozcakir, 2007)

Dávkování se řídí podle stupně spasticity, počtu a objemu postižených svalů, věku, hmotnosti, předchozí reakce na aplikaci a přítomnosti vedlejších příznaků. (Ozcakir, 2007.) Existují orientační tabulky doporučených dávek pro jednotlivé svaly (viz tabulka č.1 a 2 v příloze). Dávkování se samozřejmě liší u dětí a dospělých. Bylo stanoveno také doporučené dávkování dle váhy, které by nemělo být překročeno: 5-7 MU Botoxu® na 1kg tělesné hmotnosti a 30 MU Dysportu® na 1kg tělesné hmotnosti. (Bareš in Kaňovský, 2004) Celková maximální dávka Dysportu® se pohybuje od 400 – 450 U pro aplikaci v oblasti krku do 1000 U pro aplikaci do distálních svalů nohy. (Casale, 2008)

## 2.11 Nástup a trvání účinku

Léčba botulotoxinem má obvykle přechodný a reverzibilní klinický efekt. Přechodnost účinku je individuální, proto je třeba přizpůsobit dávku a četnost aplikací. (Gordon, 2006) První subjektivně pozorovaný účinek udává většina pacientů v rozmezí 24–72 hodin po aplikaci, s maximem kolem 14 dní. Bareš (2004) uvádí trvání efektu kolem 12 týdnů. (Bareš in Kaňovský, 2004) Kraus (2005) zaznamenal, že pozitivní účinek může přetrvávat až 12 měsíců, je však zapotřebí současná aktivní pohybová terapie.

## 2.12 Nežádoucí účinky

Dostupné studie dokazují relativní bezpečnost botulotoxinu pro děti i dospělé, u těhotných a kojících žen však odpovídající studie chybí. Goldstein (2006) zaznamenal vedlejší efekt pouze u 3 dětí z celkového počtu 108. U jednoho pacienta se po aplikaci do hamstringů objevila močová inkontinence, kterou si autor vysvětluje spíše než oslabením pánevního dna přechodným oslabením dolních končetin a tím prodloužením času pro dosažení toalety. Dalším zaznamenaným vedlejším efektem byla vyrážka přetrvávající 48 hodin. Vážným vedlejším efektem byl mírný generalizovaný botulismus. Tento se projevil u čtrnáctiletého chlapce, kterému bylo aplikováno 23U/kg Botoxu® do oblasti dolních končetin. Symptomy zahrnovaly únavu, ptózu víček, diplopii a dysartrii. Neprojevila se dysfagie ani respirační potíže. Symptomy ustoupily po 6 týdnech. (Goldstein, 2006)

Nevýhodou tohoto léčiva je možná přechodná slabost léčených svalů, nežádoucí slabost sousedících svalů a možné tlumení slinných či potních žláz při aplikaci v jejich blízkosti. Může se také vyskytnout hematoma v místě vpichu. (Schulte-Mattler, 2008; Savardekar, 2008) Je třeba zvýšené pozornosti při aplikaci do antigravitačních svalů a svalů na přední straně krku. Větší

riziko nežádoucích účinků při chybné aplikaci s sebou nese léčba fokálních dystonií v oblasti hlavy a krku – diplopie, ptóza víčka, dysfagie a další. (Casale, 2008)

Snížení efektu terapie může být způsobeno tvorbou protilátek proti bílkovinám BTX. U některých pacientů se může projevit imunologická rezistence proti botulotoxinu A. Snížená citlivost na tento přípravek je jediným důsledkem této imunologické reakce, nedochází k dalším vedlejším účinkům. Prevencí proti zvýšené tvorbě protilátek je používání přiměřených dávek a dodržování intervalu mezi aplikacemi alespoň 4 týdny ( lépe 8 týdnů). Řešením již vzniklé imunologické reakce je změna sérotypů. Riziko imunologické reakce je však pouhé 1%, když není při aplikaci přesažena dávka 600 U Dysportu® a 100 U Botoxu®. (Ozcakir, 2007; Schulte-Mattler, 2008) Při vysokých dávkách je však riziko tvorby protilátek až 50%. Německá studie také prokázala, že ne všichni pacienti neodpovídající na léčbu BTX mají v krvi protilátky. Z tohoto vyplývá, že ne všechny rezistence jsou imunologického původu. (Kostrzewa, 2007) Další studie prokázala protilátky pouze v 0,1% z 1036 vzorků od 326 pacientů. (Gordon, 2006)

Při aplikaci non-lege artis se může vyskytnout celková reakce na botulotoxin. U pěti pacientů byla popsána celková přechodná svalová slabost odpovídající slabému botulismu. Jeden pacient trpěl po aplikaci botulotoxinu do dolních končetin respirační insuficiencí. (Schulte-Mattler, 2008)

Další vedlejší účinky jako jsou suchá ústa, dysfagie, nebo potíže s vyprazdňováním jsou uváděny častěji u BTX-B. (Ozcakir, 2007)

Největším rizikem léčby botulotoxinem, stejně jako u všech ostatních farmak, je předávkování, a to zejména dětského pacienta. Proto je nutné striktní dodržování doporučeného maximálního dávkování. (Kaňovský in Kaňovský, 2004)

## 2.13 Studie

Bareš (2004) uvádí studii sledující efekt lokální aplikace botulotoxinu A na fokální spasticitu různé etiologie. Spasticita těchto pacientů byla způsobena cévními mozkovými příhodami, míšními příhodami, traumaty, roztroušenou sklerózou mozkomíšní či klíšťovou encefalitidou. Efekt byl hodnocen subjektivně pacientem a objektivně modifikovanou Ashworthovou škálou v odstupu 4-6 týdnů od aplikace. Pouze tři pacienti, z celkového počtu 28, neudávali žádné zmírnění spasticity, ostatní hodnotily efekt terapie jako pozitivní. Průměrné skóre Ashworthovy škály kleslo z výchozí hodnoty  $3,3 \pm 1,2$  na  $2,2 \pm 0,9$  stupně. Průměrná dávka Botoxu® byla  $126 \pm 44$  jednotek a Dysportu®  $538 \pm 242$  jednotek. Průměrná doba účinnosti byla  $2,9 \pm 1,9$  měsíce. Nežádoucí účinky byly pozorovány pouze u pěti pacientů a to v podobě přechodné slabosti svalů, do nichž byl botulotoxin aplikován. Závěr této studie udává že, léčba dospělých pacientů lokálními injekcemi botulotoxinu A je bezpečná, účinná a zmírňující spasticitu dolních i horních končetinových svalů. (Bareš in Kaňovský, 2004)

## 2.14 Ekonomická stránka léčby botulotoxinem

Požizovací cena botulotoxinu je vyšší než pro ostatní farmaka. Díky své účinnosti, minimu vážných vedlejších účinků, možnosti opakované aplikace do téhož svalu s rovnocenným účinkem, nenáročnosti aplikace a příznivé délce účinnosti, může botulotoxin dosáhnout celkově nižší ceny než ostatní farmaka. (Esquenazi, 2005)

### 3 CÍLE A HYPOTÉZY

Cílem práce je ověřit v praxi poznatky shrnuté v teoretické části. Zjistit zda udávaná chemodenervace botulotoxinem může být přínosem pro funkční kapacitu pacientů omezovaných spasticitou. Praktická část je proto věnována zpracování výsledků naměřených v průběhu roku a půl v ordinaci MUDr. Krause. Cílem tedy je porovnat skupinu dětských pacientů s různými formami DMO před a po aplikaci botulotoxinu A.

Před zahájením praktické části byly položeny tyto hypotézy:

H0<sub>1</sub>: V horizontu jednoho měsíce od aplikace botulotoxinu A dětem s různými formami DMO nedojde dle Ashworthovy škály k lokálnímu snížení spasticity v oblasti, do které byla látka přímo aplikována.

H0<sub>2</sub>: Nejpozději jeden měsíc od aplikace botulotoxinu A dětem s různými formami DMO nebude patrné zlepšení stavu, pro který byl botulotoxin indikován. Hodnocení tohoto stavu bude provedeno dle tabulky GSA.

H0<sub>3</sub>: Po aplikaci botulotoxinu A se nezvětší rozsah pohybu původně omezený dynamickou kontrakturou.

H0<sub>4</sub>: Opakované aplikace botulotoxinu nebudou vykazovat nižší hodnoty dle tabulky GSA než hodnoty zjištěné po první aplikaci.

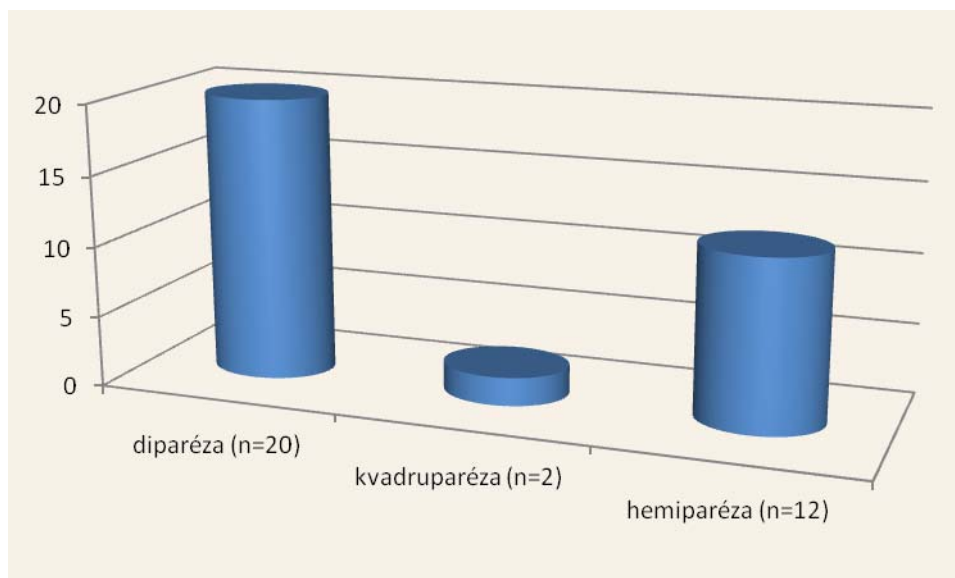
H0<sub>5</sub>: U pacientů bez následné fyzioterapie nedojde k výraznému zlepšení funkčních schopností.

H0<sub>6</sub>: U bolestivých stavů nedojde po aplikaci ke snížení bolestivosti.



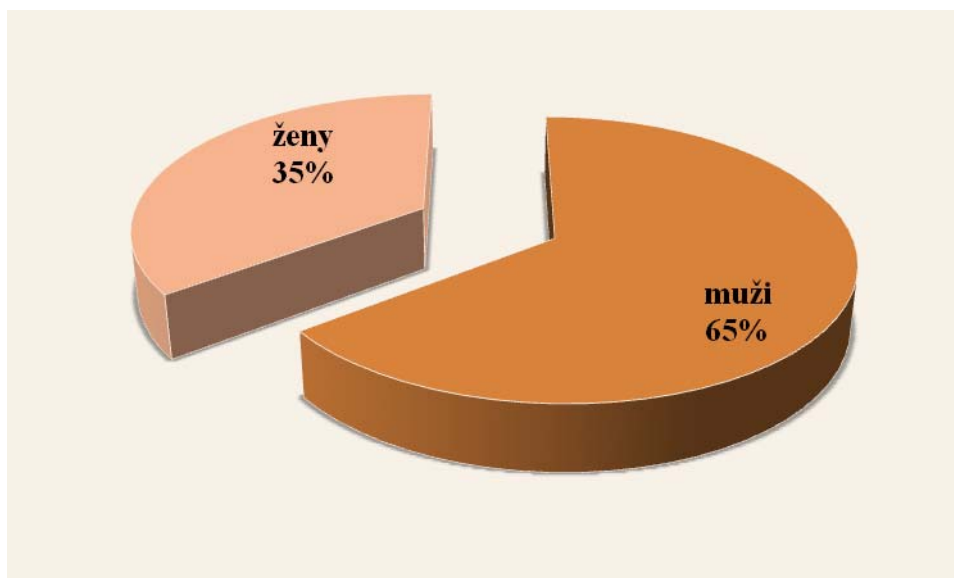
## 4 METODIKA

V průběhu jednoho roku probíhalo testování celkem 34 dětských pacientů s DMO na neurologické klinice FN Motol. Jednalo se o vyšetření spasticity a jejich následků před a po aplikaci botulotoxinu-A.



**Obrázek 1. Zastoupení jednotlivých typů DMO mezi probandy**

Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle možnosti další spolupráce. Data od první skupiny byla získána pomocí dotazníku (skupina A). Tato skupina obsahovala 22 dětských pacientů v průměrném věku 9 let (SD 93 měsíců) trpících spasticitou vzniklou na základě dětské mozkové obrny. Druhá skupina (skupina B) taktéž vyplnila dotazník, ale zároveň byla podrobena vyšetření před aplikací botulotoxinu-A a poté znovu v období jeden až dva měsíce po aplikaci. Tato obsahovala 12 pacientů v průměrném věku 9 let a 9 měsíců (SD 59 měsíců). Kritériem pro výběr pacientů byla přítomnost spasticity indikované k aplikaci botulotoxinu – A.



**Obrázek 2. Zastoupení pohlaví mezi probandy**

#### 4.1 Použité vyšetřovací metody

Pro všechny probandy byl použit dotazník (viz tabulka č.4 v příloze). Dotazník obsahoval globální škálu hodnocení spasticity (GSA) a tabulku s 30-ti prázdnými políčky pro jednotlivé dny od aplikace. Subjektivní hodnocení bylo třeba zaznamenávat jednotlivě po dobu 30-ti dnů. Dále následovalo několik otázek týkajících se léčby botulotoxinem-A. Otázky byly zaměřeny na nástup účinku, vedlejší účinky, eventuelní funkční zlepšení, druh rehabilitace a spokojenost s léčbou. V převážné většině vyplňoval dotazník rodič, nebo jiná pečující osoba, pouze výjimečně sám pacient.

Druhá skupina probandů byla vyšetřena bezprostředně před aplikací botulotoxinu-A. Vyšetření zahrnovalo hodnocení spasticity dle Modifikované Ashworthovy škály (viz tabulka č.3 v příloze) a měření rozsahu pasivního pohybu na dolních končetinách. Rozsah pohybu byl měřen goniometrem značky Ergon – ČS.patent 86844 a zaznamenán ve stupních. Vyšetřen byl rozsah dorzální flexe v hlezeném kloubu, přičemž podélná osa bérce byla brána jako nulový bod, a rozsah pohybu v kolením kloubu. Pro kvantifikaci abdukce kyčelních kloubů, bylo použito

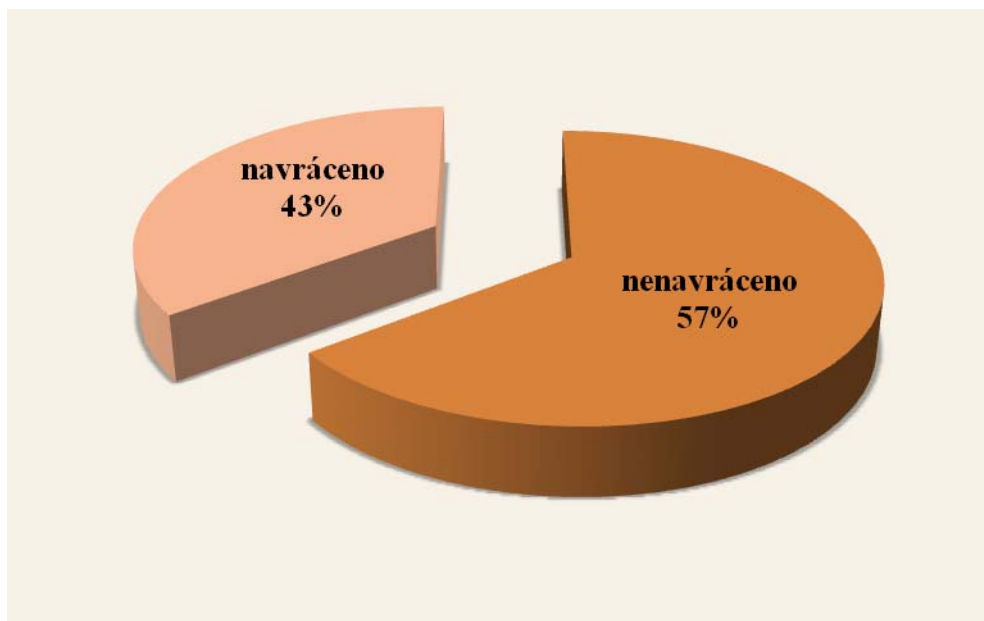
měření vzdálenosti mediálních epikondylů femuru. Měření abdukce probíhalo při maximální flexi a abdukci obou kyčelních kloubů krejčovským metrem zaznamenáno bylo v centimetrech. Výběr vyšetřovaných pohybů je založen na nejčastější lokalizaci spasticity u dětí s dětskou mozkovou obrnou do svalů antagonistických pro tyto pohyby – musculus triceps surae, rectus femoris, flexory kolen a adduktory kyčelního kloubu. Součástí vyšetření bylo orientační zjištění funkčních schopností pacienta, největší důraz byl kladen na mobilitu.

## 4.2 Průběh odebírání dat

První kontakt s pacienty probíhal při jejich plánované návštěvě v ambulanci MUDr. Josefa Krause za účelem aplikace botulotoxinu. Zde došlo k odebrání anamnézy, vyšetření lékařem a konečnému rozhodnutí zda aplikovat či nikoli. Dále se mohli pacienti a jejich doprovod informovat na vše týkající se botulotoxinu a jeho aplikace. Před přistoupením k samotné aplikaci byl pacient, respektive pacientův doprovod informován o probíhajícím sběru dat pro diplomovou práci a dotázán zda s tímto odběrem souhlasí a je ochoten spolupracovat. Pokud pacient souhlasil s měřením i s následnou kontrolou, bylo provedeno tak, jak je popsáno výše. Dále pacient obdržel výše uvedený dotazník s odpovídajícím vysvětlením případných nejasností. Poté proběhla aplikace botulotoxinu A do palpací přesně určených svalů. Pokud pacient nesouhlasil s měřením nebo nebyla možná pozdější kontrola, ale přesto byl ochoten spolupracovat, byl mu alespoň předán a vysvětlen dotazník.

Individuelně při předání dotazníku bylo s pacientem dohodnuto, jakou formou vyplněný dotazník navrátí zpět. Na výběr bylo několik možností. Nejčastěji došlo k dohodě o vzájemné komunikaci elektronickou poštou, několik pacientů dostalo ofrankovanou a nadepsanou obálku, ostatní přislíbili odevzdání při další návštěvě ordinace MUDr. Krause. Celkem bylo rozdáno 63 dotazníků – z toho 51 první skupině (A) a 12 druhé skupině (B). Z celkového počtu bylo navraceno 34 kompletně vyplněných dotazníků – 22 ze skupiny A a 12 ze skupiny B. 100 %

návratnost druhé skupiny je způsobena osobním zpětným odběrem dotazníku. Návratnost první skupiny dotazníků činila 43,1%.



**Obrázek 3. Návratnost dotazníků**

Po uplynutí jednoho měsíce od aplikace byli vybraní probandi kontaktováni a byl s nimi domluven termín kontrolního měření. Toto měření probíhalo v místě bydliště pacienta, pouze v jednom případě se uskutečnilo na půdě FN Motol. Opakovalo se totožné měření jako před aplikací. Byl odebrán dotazník a upřesněny případné nejasnosti v datech v něm uvedených.

## 5 VÝSLEDKY MĚŘENÍ

### 5.1 Skupina A

#### Proband A1:

Pohlaví: žena

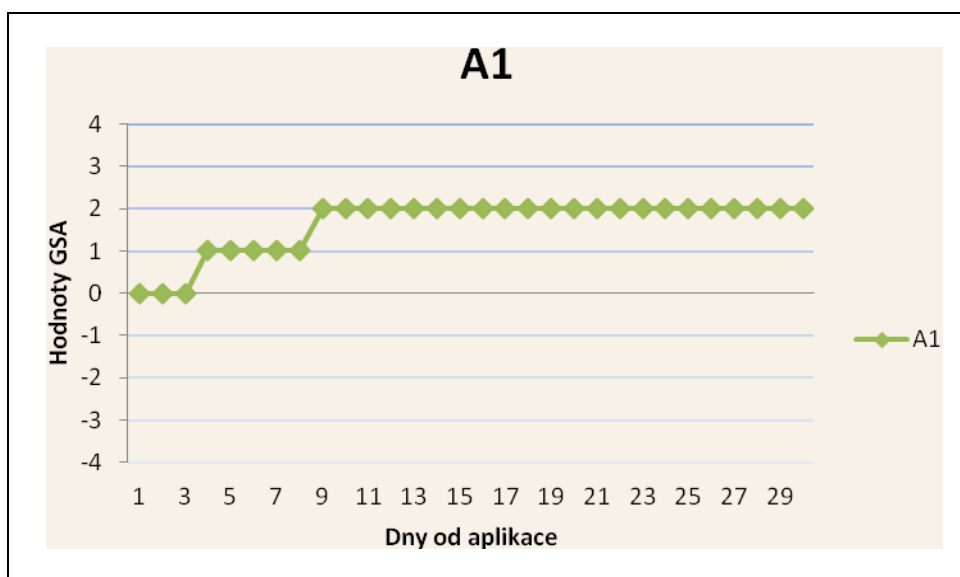
Věk: 6 let a 11 měsíců

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 100 U Botox®

Místo aplikace: m.rectus femoris, adduktory kyčelního kloubu, flexory kolen, m. gastrocnemius párově, vše bilaterálně

Pořadí aplikace: 4.



**Obrázek 4. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A1**

S pacientkou je po aplikaci jednodušší manipulace, hlavně při hygieně. Matka uvádí v dotazníku lepší přebalování. Dalším benefitem je pravidelná stolice, před aplikací možná jen s čípkem. Došlo ke zmírnění dyskinéz a tím i ke zlepšení psychické pohody pacientky. Rehabilitace probíhá dle konceptu manželů Bobathových.

## Proband A2:

Pohlaví: žena

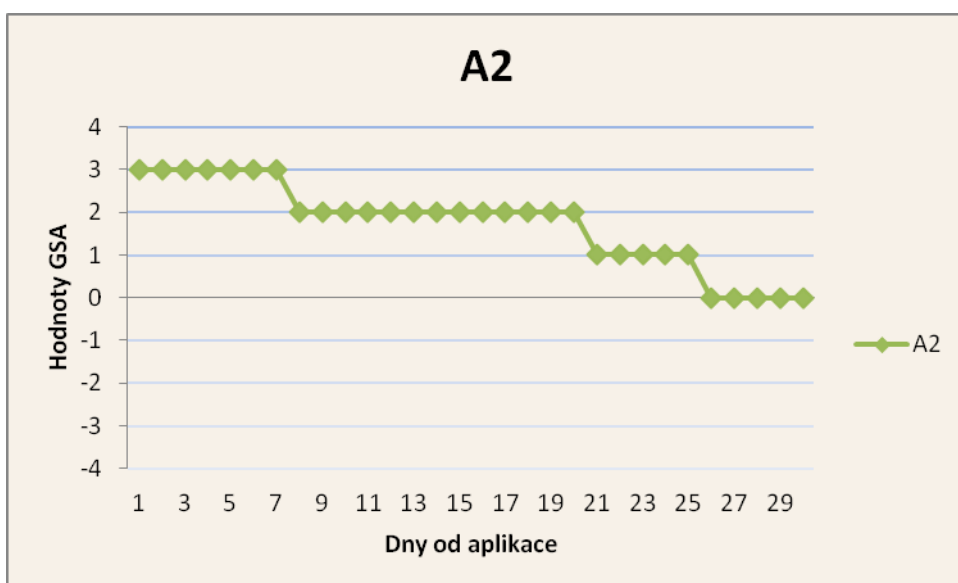
Věk: 1 rok a 9 měsíců

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 300 U Dysport®

Místo aplikace: m.rectus femoris, flexory kolen, m. gastrocnemius párově, vše bilaterálně

Pořadí aplikace: 1.



**Obrázek 5. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A2**

V prvních dnech po aplikaci začala pacientka lézt po čtyřech a došlo k výraznému uvolnění kolen. Poté tuto schopnost opět ztrácela spolu se zvětšujícím se uvolněním kyčelních kloubů. Zhruba po dvou týdnech se pacientka nachladila a v této době se opět začal zvyšovat tonus svalů kyčelních kloubů. Rehabilitace probíhala v Jánských lázních.

**Proband A3:**

Pohlaví: muž

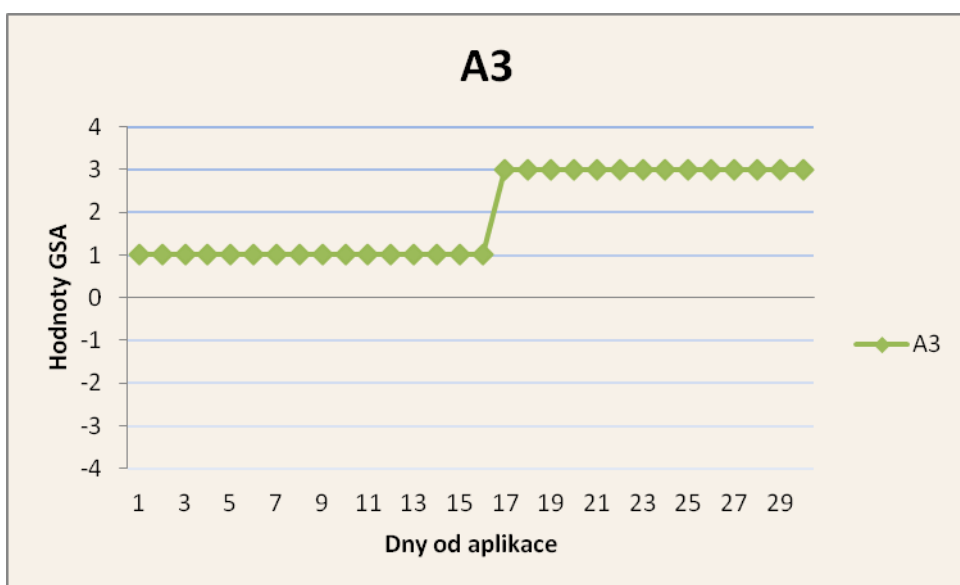
Věk: 34 let

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 100 U Botox®

Místo aplikace: m.rectus femoris, adduktory kyčelního kloubu, flexory kolen, vše bilaterálně

Pořadí aplikace: 1.



**Obrázek 6. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A3**

Po aplikaci ustoupila bolest kyčelních kloubů. Rehabilitace ve formě protahování

## Proband A4:

Pohlaví: žena

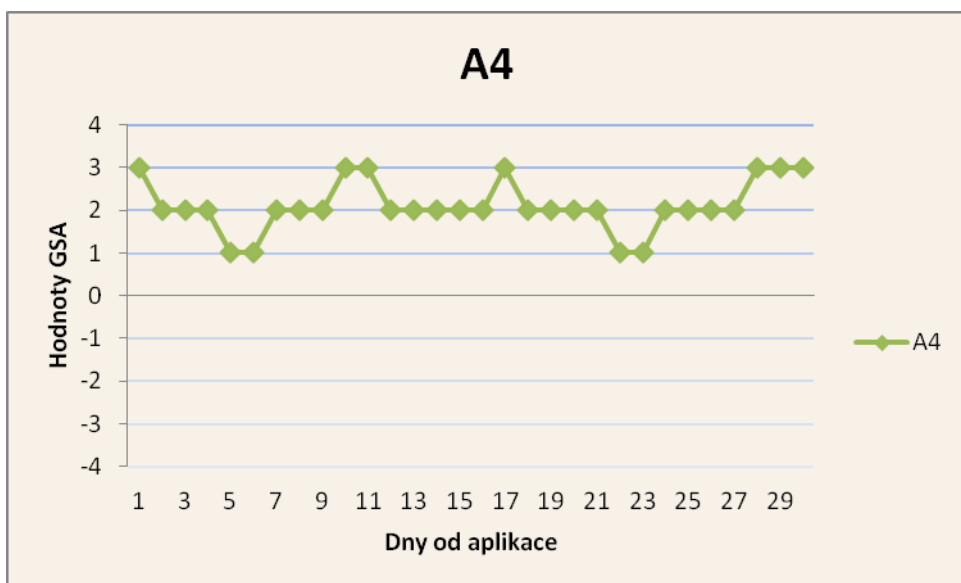
Věk: 4 roky a 11 měsíců

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 600 U Dysport®

Místo aplikace: flexory kolen, m. gastrocnemius párově, vše bilaterálně

Pořadí aplikace: 1.



**Obrázek 7. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A4**

Pacientka byla dle matky po aplikaci výrazně čilejší a při chůzi mohla došlápnout na paty.

Kolísání stavu způsobila únava. Nohy jsou pravidelně denně protahovány.



**Proband A5:**

Pohlaví: muž

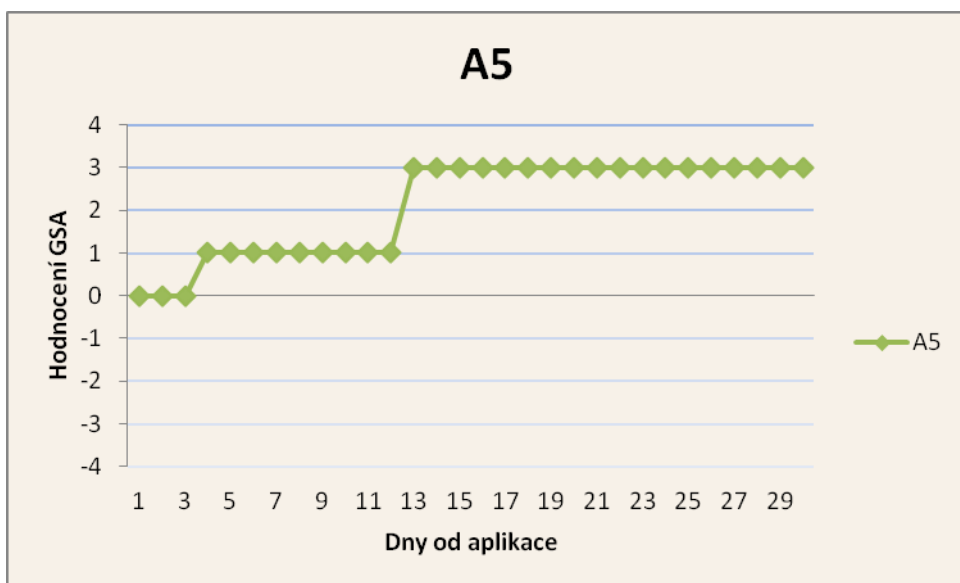
Věk: 3 roky a 10 měsíců

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 360 U Dysport®

Místo aplikace: m. rectus femoris, flexory kolen, m. gastrocnemius párově, vše bilaterálně

Pořadí aplikace: 1.



**Obrázek 8. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A5**

Po aplikaci pacient stojí na celých ploskách nohou s centrovanými kyčelními klouby.

**Proband A6:**

Pohlaví: muž

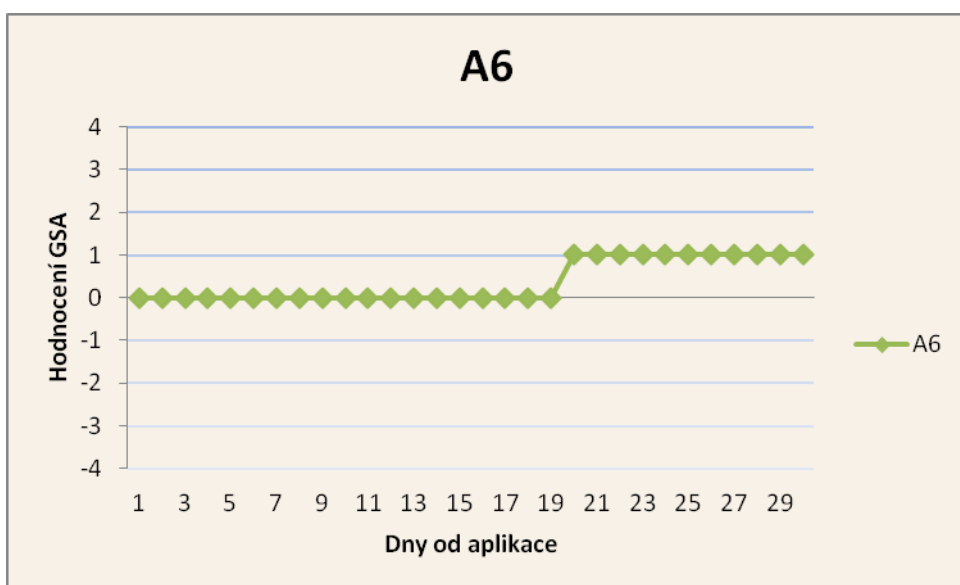
Věk: 16 let

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 500 U Dysport®

Místo aplikace: m. rectus femoris, flexory kolen, vše bilaterálně

Pořadí aplikace: 1.



**Obrázek 9. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A6**

Uvolnění spasmů dovolilo snížit dávky antispastických léků a léků na bolest. Rehabilitace probíhá čtyřikrát týdně v ambulanci.

**Proband A7:**

Pohlaví: muž

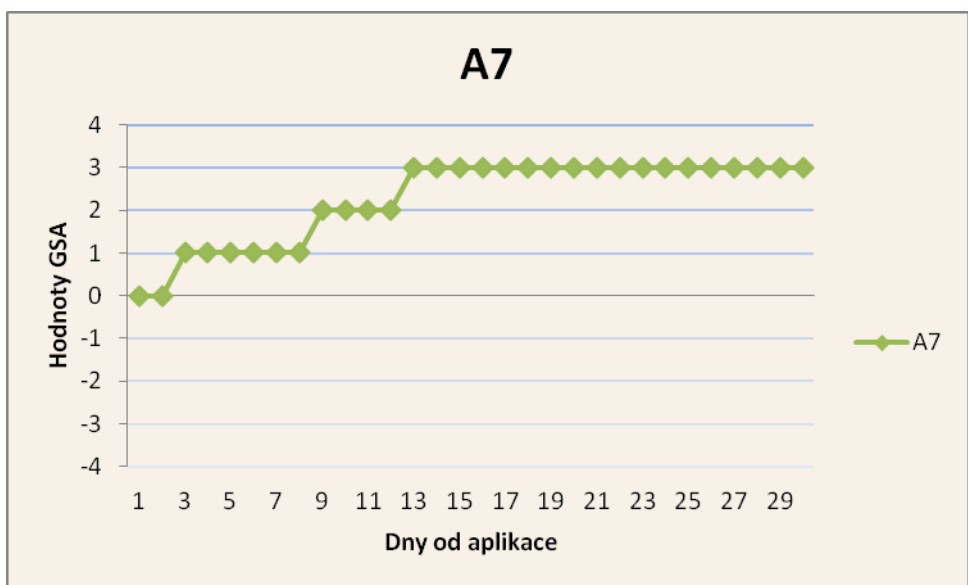
Věk: 13

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO hemiparéza

Aplikovaná látka: 100 U Botox®

Místo aplikace: m. gastrocnemius párově, m. soleus, m. flexor halucis longus, vše vlevo

Pořadí aplikace: 2.



**Obrázek 10. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A7**

Pacient sám cítil uvolnění nohou, hlavně palce. Došlo také ke zlepšení pohyblivosti a psychiky.

### Proband A8:

Pohlaví: žena

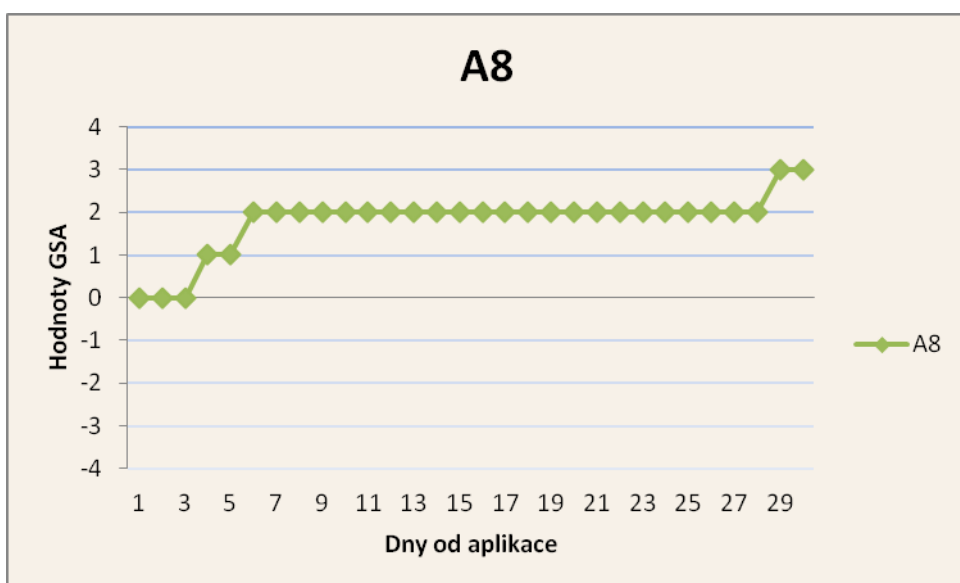
Věk: 2 roky a 9 měsíců

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 360 U Dysport®

Místo aplikace: m. rectus femoris, m. gastrocnemius párově, vše bilaterálně

Pořadí aplikace: 2.



**Obrázek 11. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A8**

Po třech dnech došlápla pacientka patou na podložku. Po uvolnění nohou botulotoxinem začala více padat. S novou situací se však rychle vyrovnala a naučila se novým dovednostem, například chůzi do schodů. Pro rehabilitaci využívá Vojtovu metodu.

**Proband A9:**

Pohlaví: muž

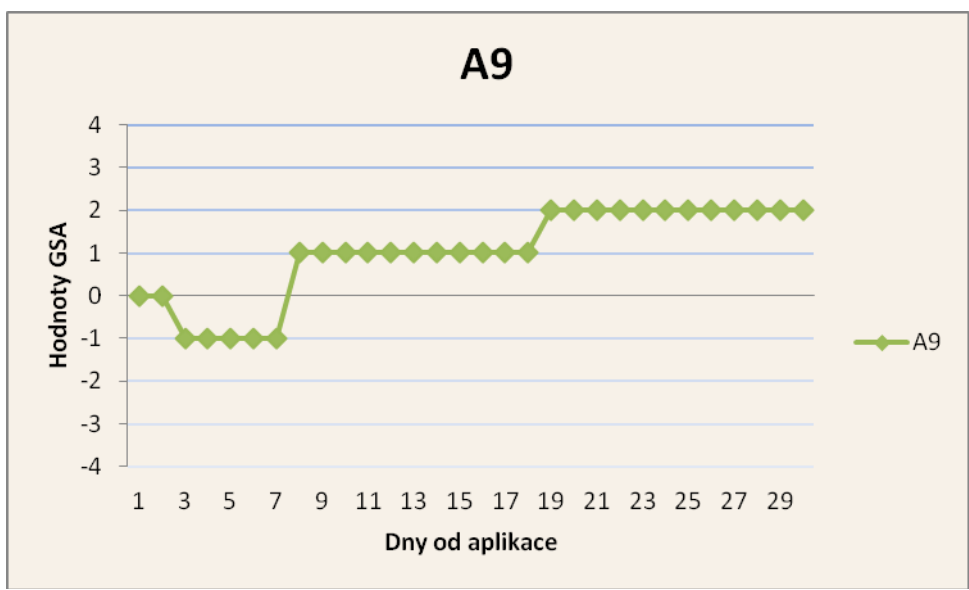
Věk: 4 roky a 4 měsíce

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 330 U Dysport®

Místo aplikace: m. gastrocnemius párově, bilaterálně

Pořadí aplikace: 1.



**Obrázek 12. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A9**

Po počáteční zvýšené únavě došlo k postupnému uvolnění Achillových šlach a tím ke zlepšení chůze. Pacient ujde větší vzdálenost. Využívají Vojtovu terapii a protahování.

**Proband A10:**

Pohlaví: muž

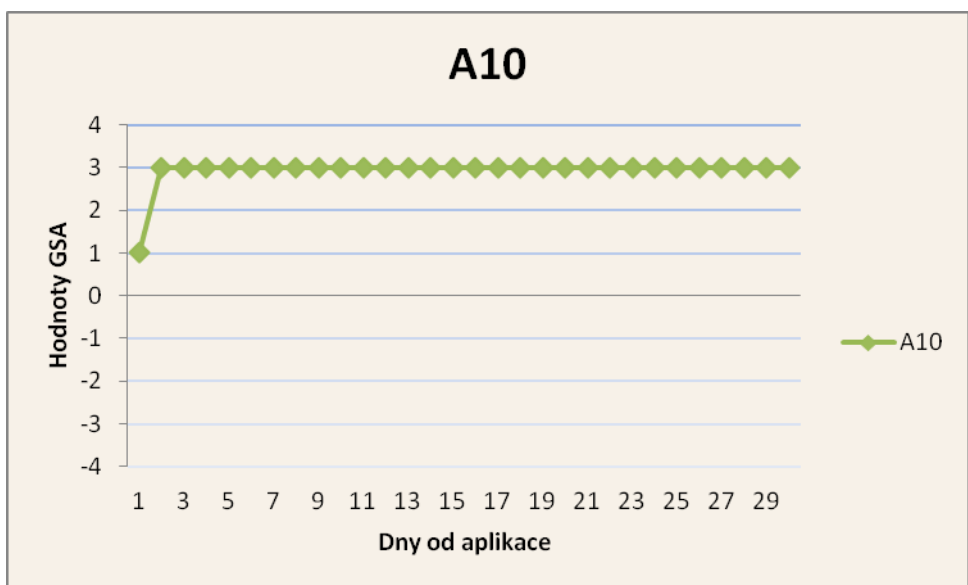
Věk: 3 roky a 8 měsíců

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 100 U Botox®

Místo aplikace: m.rectus femoris, flexory kolen, m. gastrocnemius párově, vše bilaterálně

Pořadí aplikace: 3.



**Obrázek 13. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A10**

Nejrychlejší nástup účinku ze všech absolvovaných aplikací. Došlo k uvolnění spastických svalů a pacient tak měl možnost začít se stavět u opory. Fyzioterapie Vojtovou metodou.

**Proband A11:**

Pohlaví: muž

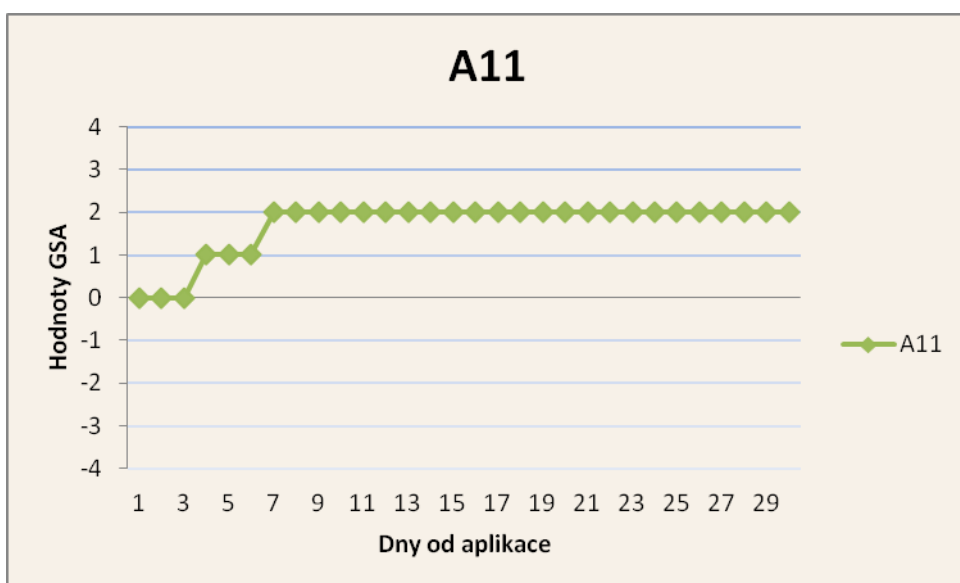
Věk: 10 let a 5 měsíců

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 700 U Dysport®

Místo aplikace: m.rectus femoris, m. gastrocnemius párově, vše bilaterálně

Pořadí aplikace: 1.



**Obrázek 14. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A11**

U pacienta došlo po aplikaci botulotoxinu ke zlepšení pohyblivosti a psychického ladění.

Následná rehabilitace probíhala v Jánských lázních.

### Proband A12:

Pohlaví: muž

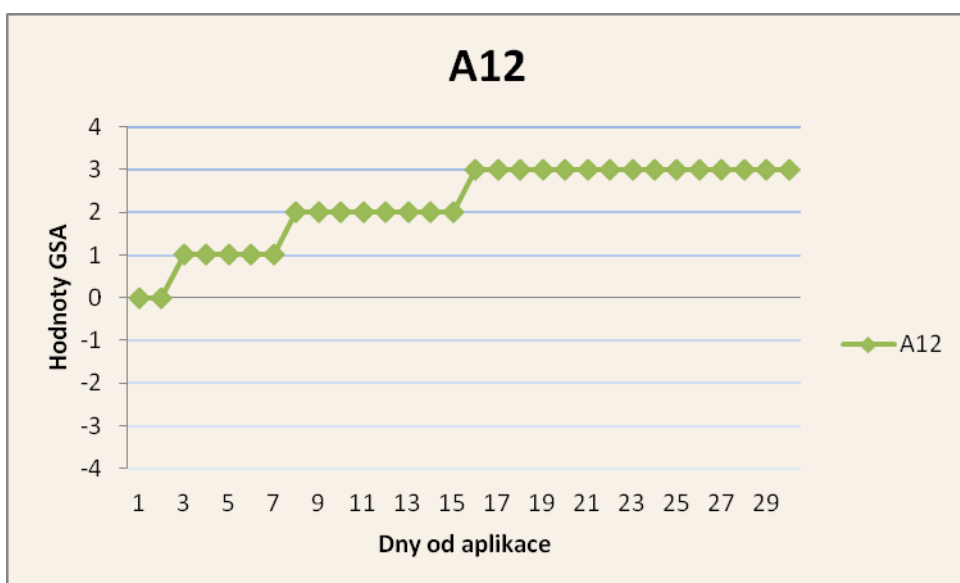
Věk: 1 rok a 9 měsíců

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO hemiparéza

Aplikovaná látka: 90 U Botox®

Místo aplikace: m. gastrocnemius párově a m. soleus, vše vlevo

Pořadí aplikace: 1.



**Obrázek 15. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A12**

Uvolnění svalového napětí umožnilo pacientovi došlap na patu a sociální bipedální lokomoci.

Před aplikací pouze lezl. Zvýšená možnost pohybu prospěla také psychice pacienta. Dalším benefitem je schopnost a využití volného sedu. Vojtova reflexní terapie je prováděna třikrát denně.



**Proband A13:**

Pohlaví: muž

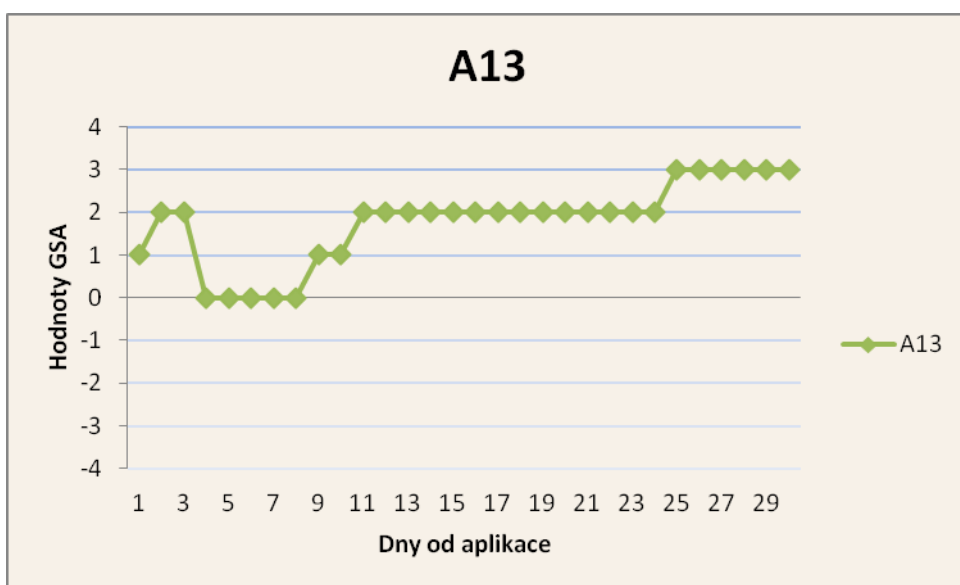
Věk: 4 roky a 4 měsíce

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO hemiparéza

Aplikovaná látka: 150 U Botox®

Místo aplikace: m. brachioradialis, m. flexor carpi radialis, m. pronator teres, vše vlevo

Pořadí aplikace: 1.



**Obrázek 16. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A13**

U tohoto pacienta došlo k uvolnění horní končetiny a zlepšení manipulace končetinou.

Rehabilitace probíhala v lázních.

**Proband A14:**

Pohlaví: žena

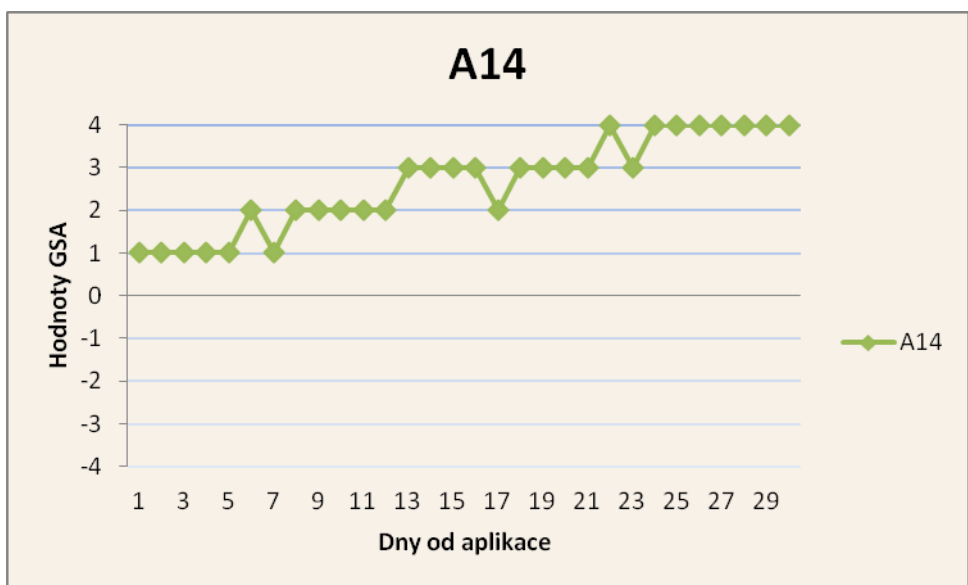
Věk: 15 let

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 500 U Dysport®

Místo aplikace: flexory kolen, bilaterálně

Pořadí aplikace: 3.



**Obrázek 17. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A14**

Zlepšení pohyblivosti a sebeobsluhy bylo výsledkem uvolnění nadměrného svalového napětí.

**Proband A15:**

Pohlaví: muž

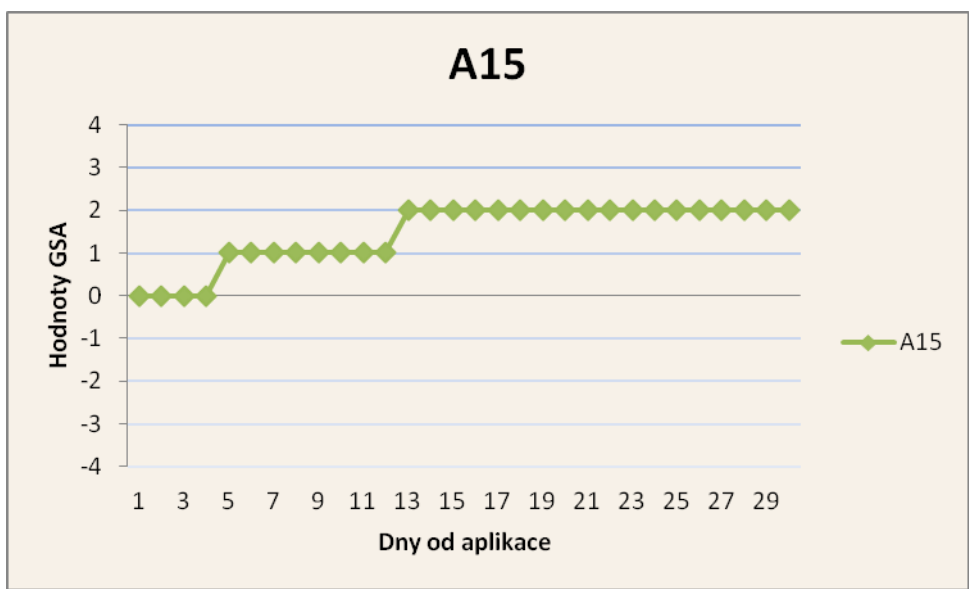
Věk: 2 roky a 3 měsíce

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO hemiparéza

Aplikovaná látka: 360 U Dysport®

Místo aplikace: m. gastrocnemius párově a m. soleus, vše vpravo

Pořadí aplikace: 1.



**Obrázek 18. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A15**

Pacient začal zatěžovat patu při chůzi, prodloužila se vzdálenost, kterou ujde. Pro rehabilitaci využívají protahování.

### Proband A16:

Pohlaví: žena

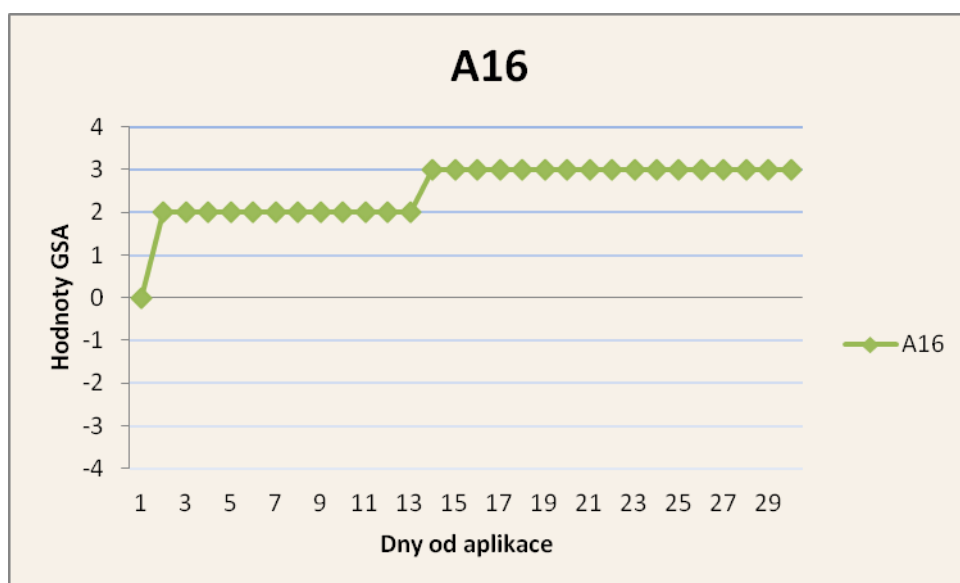
Věk: 3 roky a 2 měsíce

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO hemiparéza

Aplikovaná látka: 100 U Botox®

Místo aplikace: m. gastrocnemius párově a m. soleus, vše vpravo

Pořadí aplikace: 1.



**Obrázek 19. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A16**

Druhý den po aplikaci pacientka došlápla na celé chodidlo. Zpočátku pro ni byla nová situace náročná a zhoršila se chůze. Po několika dnech však došlo k adaptaci a chůze se zlepšila. Rodiče v dotazníku také uvádějí, že po pěti týdnech od aplikace proběhl lehký infekční proces a spasticita se opět zhoršila, do té doby byl pohyb nohy uvolněný. Pacientka cvičí dvakrát denně Vojtovu metodu.

**Proband A17:**

Pohlaví: žena

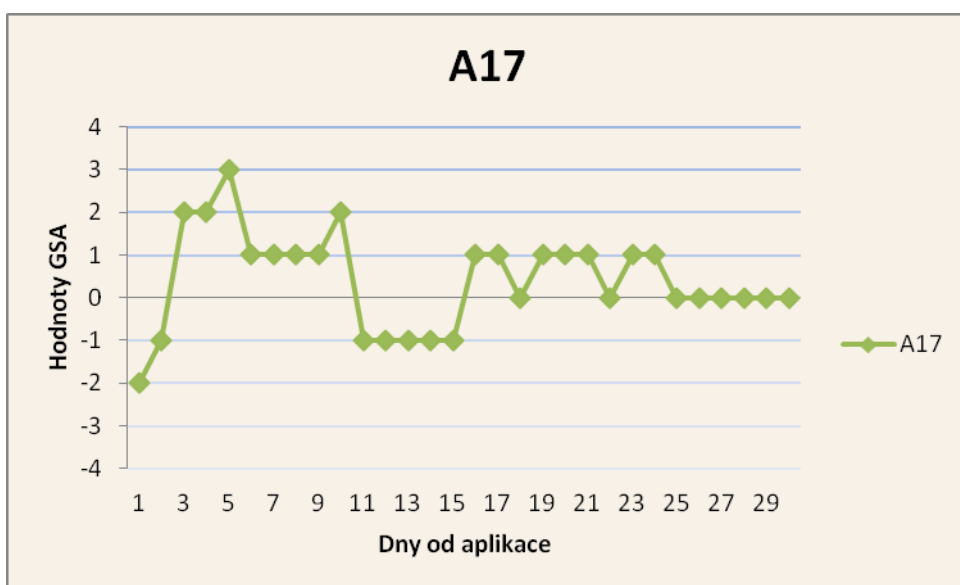
Věk: 14 let

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 200 U Botox®

Místo aplikace: m.rectus femoris, adduktory kyčelního kloubu, flexory kolen, vše bilaterálně

Pořadí aplikace: 11.



**Obrázek 20. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A17**

Krátkodobé snížení spasticity a zjednodušení manipulace s pacientem ukončilo nachlazení. Pacientka při nachlazení trpěla nekontrolovatelnými svalovými záškuby. Po odeznění infektu ustaly i nežádoucí pohybové projevy, ale efekt botulotoxinu byl již minimální. Fyzioterapie se uskutečnila v lázních.

**Proband A18:**

Pohlaví: žena

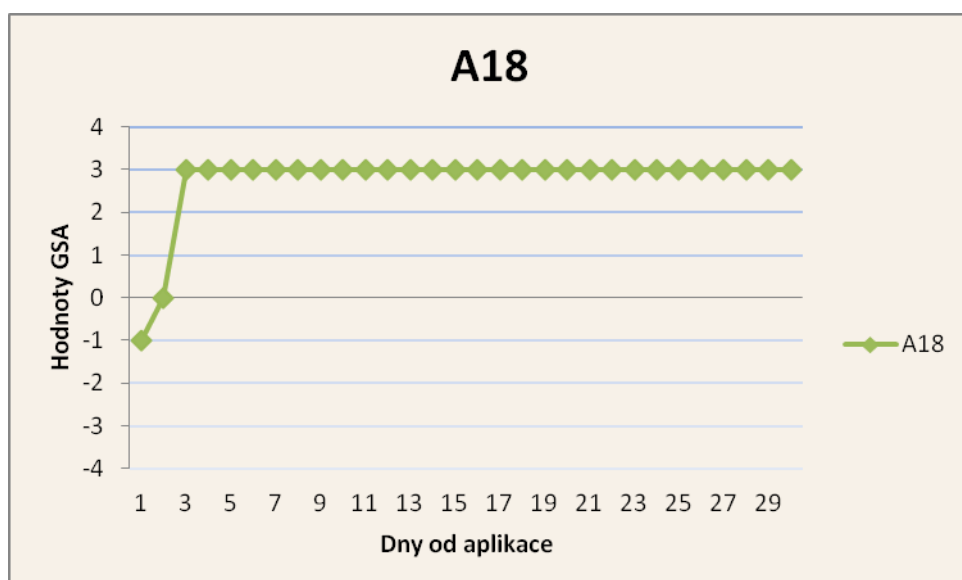
Věk: 17 let

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 200 U Botox®

Místo aplikace: m. rectus femoris bilaterálně, m. gastrocnemius párově, m. soleus, m. tibialis posterior, vše vpravo

Pořadí aplikace: 5.



**Obrázek 21. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A18**

U pacientky došlo po aplikaci k uvolnění svalů dolních končetin a kaudalizaci patel. Zlepšila se pohyblivost a s tím spojená psychika. Na cvičení dochází dvakrát týdně na rehabilitační ambulanci.

**Proband A19:**

Pohlaví: žena

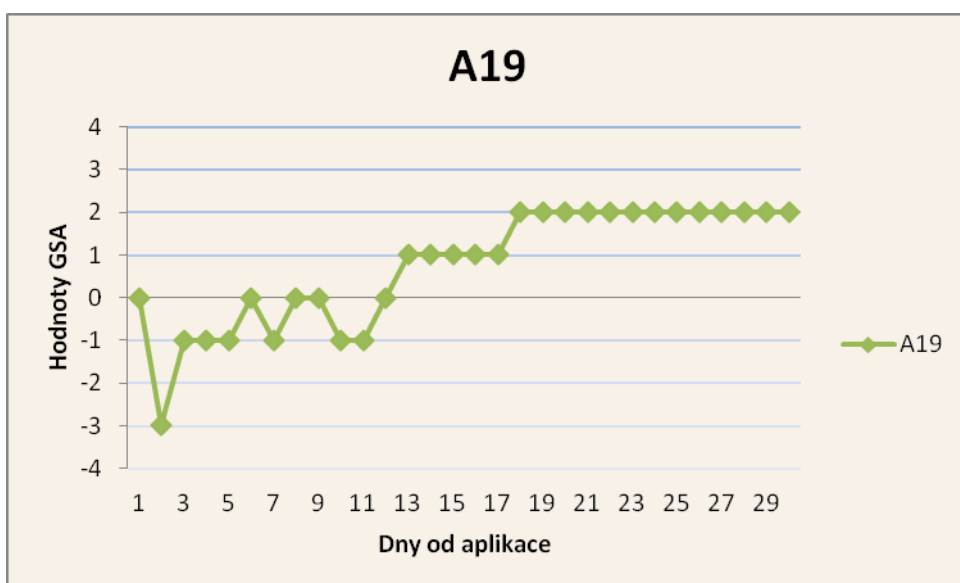
Věk: 17

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 40 U Botox®

Místo aplikace: m. rectus femoris bilaterálně

Pořadí aplikace: 1.



**Obrázek 22. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A19**

Po překonání počáteční únavy využila pacientka volnějšího pohybu k snadnějšímu vykonávání běžných denních činností. Zvýšila si také sebevědomí. Rehabilituje sama denně 30 minut.

**Proband A20:**

Pohlaví: muž

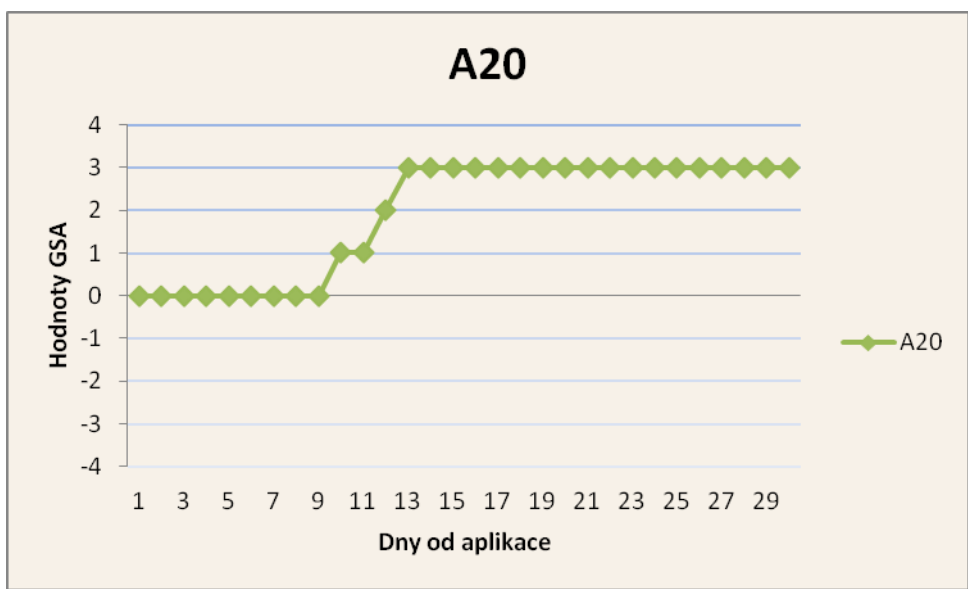
Věk: 5 let a 8 měsíců

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO hemiparéza

Aplikovaná látka: 600 U Dysport®

Místo aplikace: m. gastrocnemius párově bilaterálně, m. soleus vpravo

Pořadí aplikace: 7.



**Obrázek 23. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A20**

Pacient je po aplikaci schopen samostatné chůze, která před aplikací nebyla možná. Rehabilitace probíhala v Jánských lázních.



**Proband A21:**

Pohlaví: muž

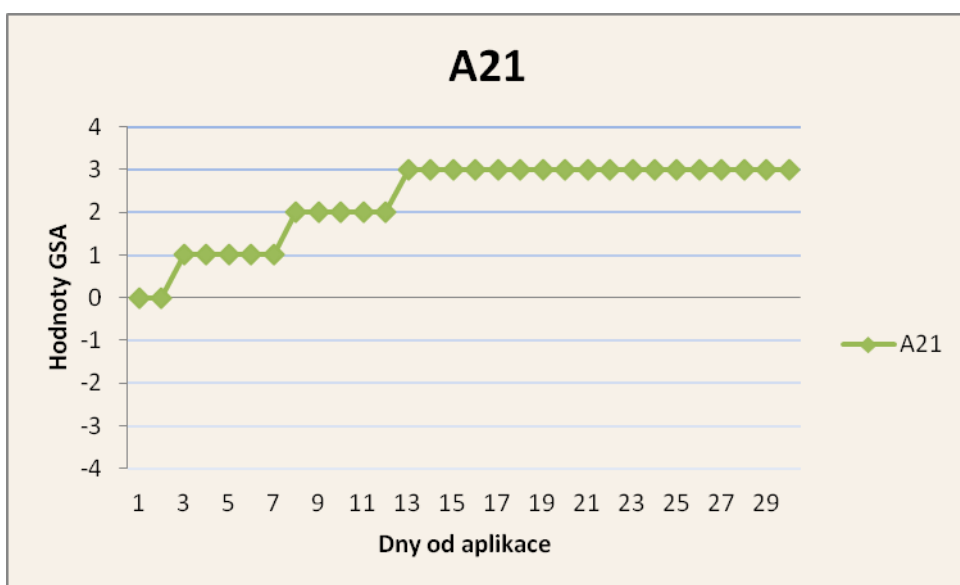
Věk: 10 let a 9 měsíců

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 160 U Botox®

Místo aplikace: flexory kolen bilaterálně

Pořadí aplikace: 4.



**Obrázek 24. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A21**

Brzy po aplikaci se uvolnily svaly na dolních končetinách. Zlepšila se pohyblivost i psychika.

Rehabilitují denně doma.

**Proband A22:**

Pohlaví: muž

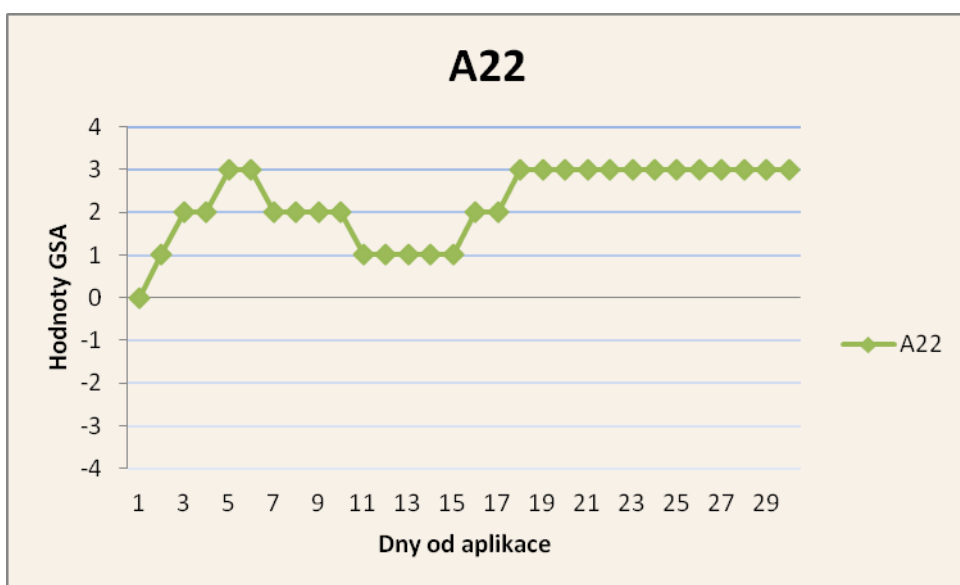
Věk: 5 let a 1 měsíc

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 500 U Dysport®

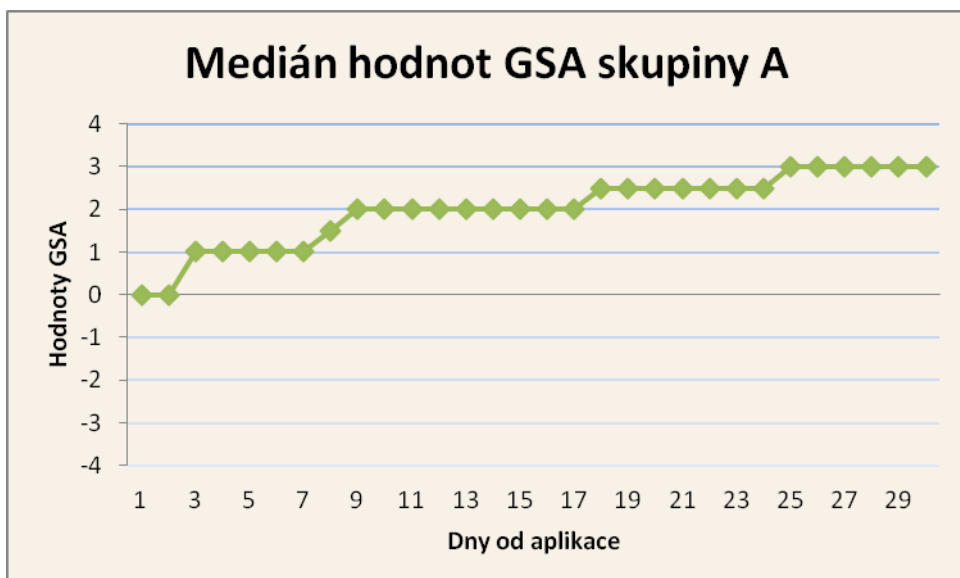
Místo aplikace: m. gastrocnemius párově, m. soleus, vše bilaterálně

Pořadí aplikace: 1.

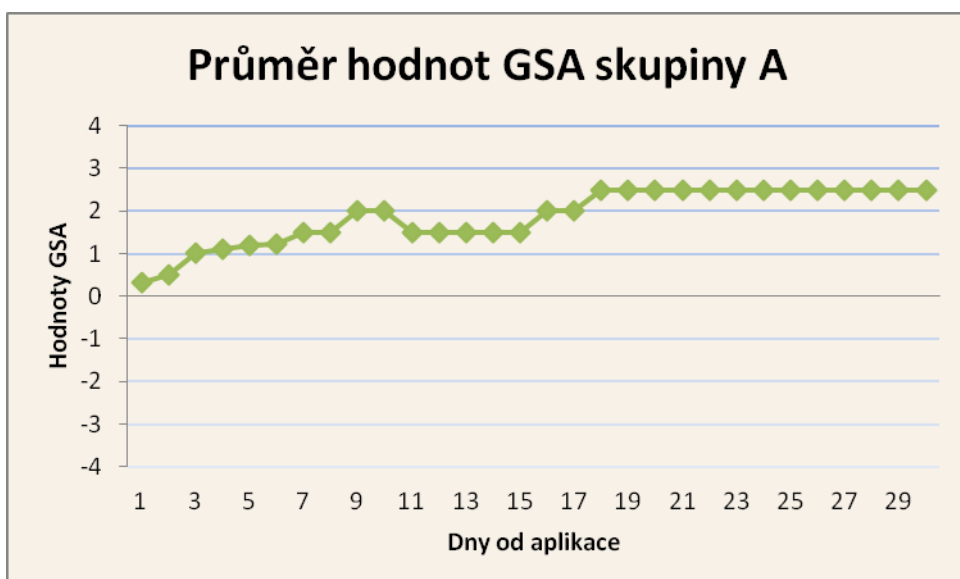


**Obrázek 25. Globální škála hodnocení spasticity pacienta A22**

Rychlý nástup uvolnění následovalo došlápnutí na patu a zkvalitnění chůze. Pacient několikrát za den opakuje protahování a celkové cvičení.



Obrázek 26. Medián hodnot GSA skupiny A



Obrázek 27. Průměr hodnot GSA skupiny A

## 5.2 Skupina B

### Proband *B1*:

Pohlaví: muž

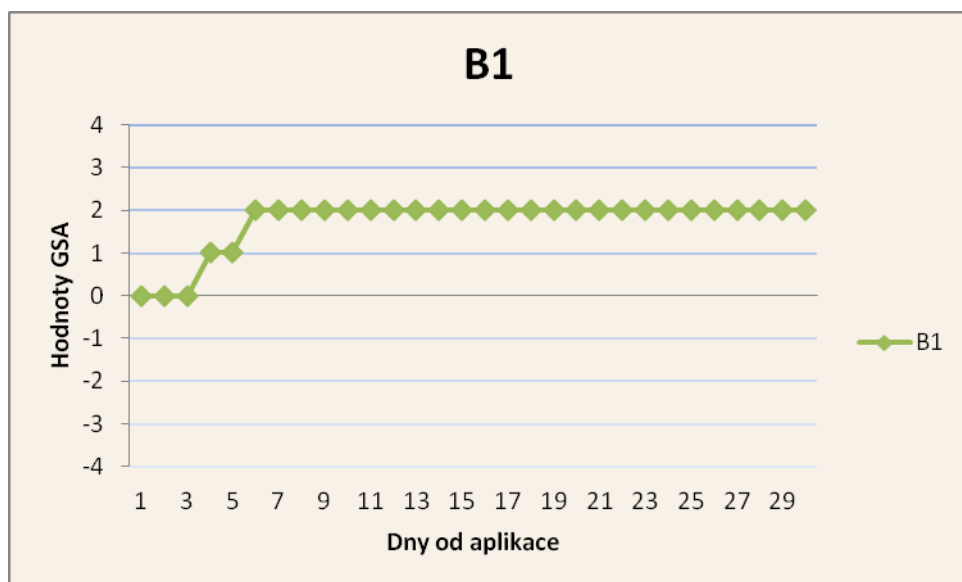
Věk: 16 let

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO hemiparéza

Aplikovaná látka: 200 U Botox®

Místo aplikace: m. gastrocnemius párově, m. soleus, m. flexor carpi radialis, vše vpravo

Pořadí aplikace: 4.



**Obrázek 28. Globální škála hodnocení spasticity pacienta B1**

B1	Měření před aplikací		Měření 32 dní po aplikaci	
	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre
Flexe kolene	110/1	140/0	130/0	140/0
DF kotníku	90/3	100/0	95/2	100/0
Abdukce kyčlí	54cm/0		54cm/0	

B1	Před aplikací	32 dní po aplikaci
Ashworthovo skóre – flexe lokte PHK	3	2
Ashworthovo skóre – pronace PHK	3	2
Ashworthovo skóre – akrum PHK	3	2

Před aplikací schopen samostatné chůze s hůlkou na kratší vzdálenosti s nášlapem na pravou špičku. Po aplikaci zlepšení chůze – prodloužení vzdálenosti, po bytě chůze bez hůlky. Zlepšení úchopu hůlky.

### Proband B2:

Pohlaví: muž

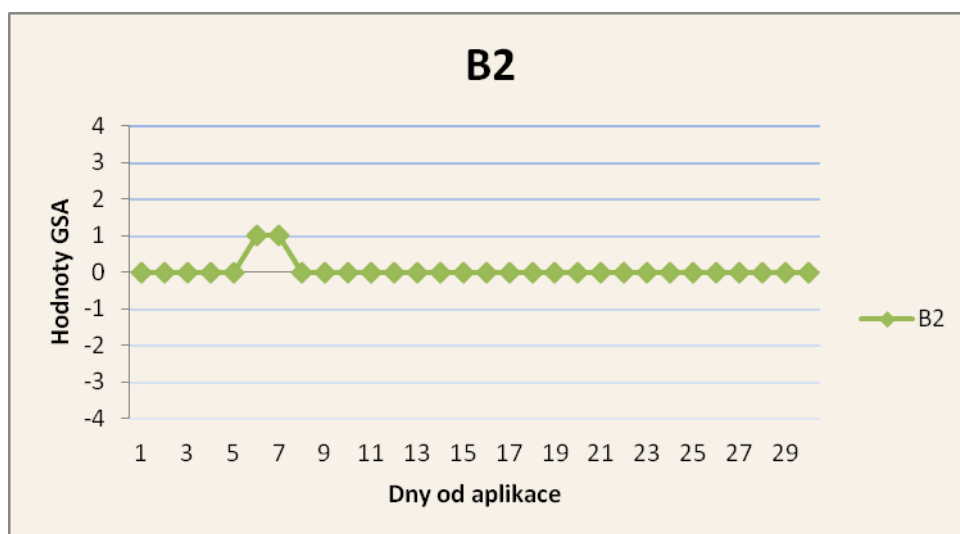
Věk: 14 let

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO kvadruparéza

Aplikovaná látka: 170 U Botox®

Místo aplikace: m. rectus femoris, adduktory kyčelních kloubů, flexory kolen, vše bilaterálně

Pořadí aplikace: 2.



Obrázek 29. Globální škála hodnocení spasticity pacienta B2

B2	Měření před aplikací		Měření 35 dní po aplikaci	
	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre
Flexe kolene	30-130/1+	20-115/1+	15-130/1	15-130/1
DF kotníku	100/1+	90/1+	100/1	90/1
Abdukce kyčlí	35cm/3		40cm/3	

Imobilní ležící pacient, levou nohu drží v addukci přes střední čáru. Držení vyvolává bolest v kyčelním kloubu, která přetrvává i po aplikaci botulotoxinu. Fyzioterapie probíhá pouze dvakrát týdně ve stacionáři. První aplikace způsobila ústup bolesti.

### **Proband B3:**

Pohlaví: žena

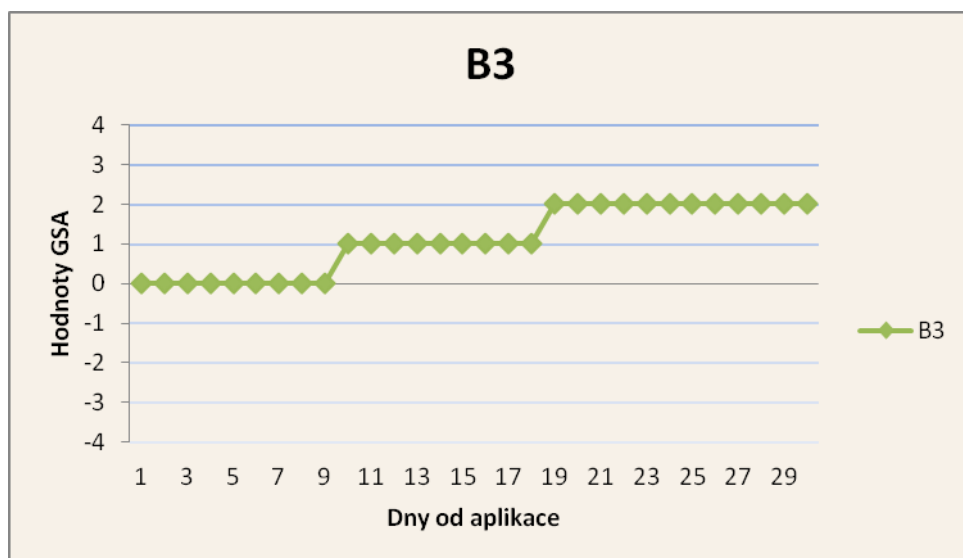
Věk: 8 let

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO hemiparéza

Aplikovaná látka: 100 U Botox®

Místo aplikace: m. gastrocnemius párově, m. soleus, vše vpravo

Pořadí aplikace: 4.



**Obrázek 30. Globální škála hodnocení spasticity pacienta B3**

B3	Měření před aplikací		Měření 39 dní po aplikaci	
	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre
Flexe kolene	130/1	140/0	140/1	140/0
DF kotníku	85/3	100/0	85/2	100/0
Abdukce kyčlí	57cm/0		56cm/0	

Pacientka se pohybuje sociálně bipedální lokomocí s nášlapem na pravou špičku. Po aplikaci je možná vědomá korekce nášlapu, bez ní však přetrvává patologický model. Rehabilitace Vojtovou metodou. Předchozí aplikace vykazovali větší efekt.

### Proband **B4**:

Pohlaví: žena

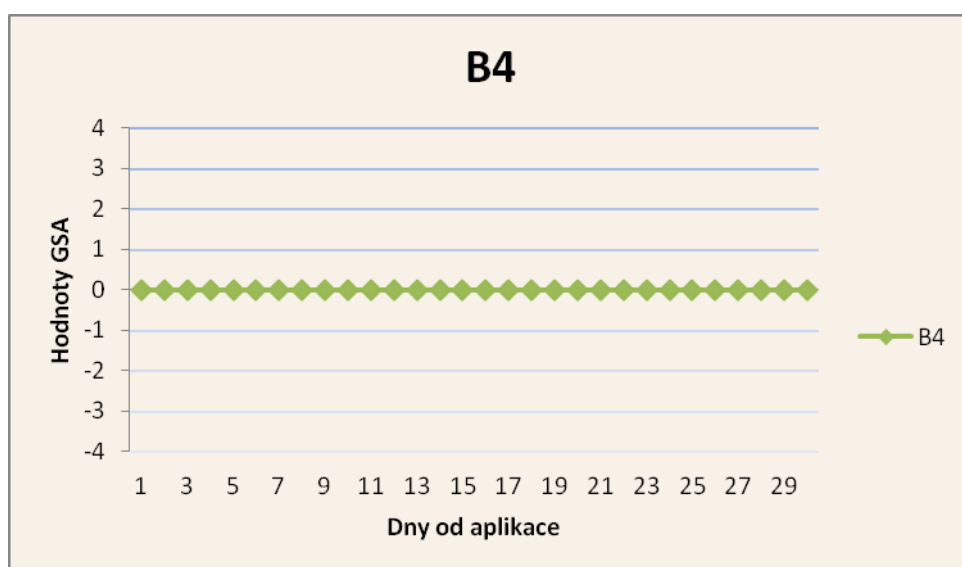
Věk: 6 let a 11 měsíců

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 100 U Botox®

Místo aplikace: m. gastrocnemius párově, m. soleus, vše bilaterálně, m. tibialis posterior vpravo

Pořadí aplikace: 3.



**Obrázek 31. Globální škála hodnocení spasticity pacienta B4**

B4	Měření před aplikací		Měření 33 dní po aplikaci	
	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre
Flexe kolene	160/1+	160/1	160/1+	160/1
DF kotníku	75/2	90/1	90/1+	95/1
Abdukce kyčlí	53cm/2		50cm/2	



Samostatná chůze omezována nášlapem na zevní stranu pravého chodidla. Po aplikaci mírné snížení tonu, stále však není možný nášlap přes celé chodidlo. Maminka uvedla v dotazníku výrazné zhoršení ve smyslu častých pádů a bolestivosti obou nohou. Rehabilitace Vojtovou metodou s protahováním. Výrazný efekt pozorován pouze při první aplikaci.

### Proband B5:

Pohlaví: muž

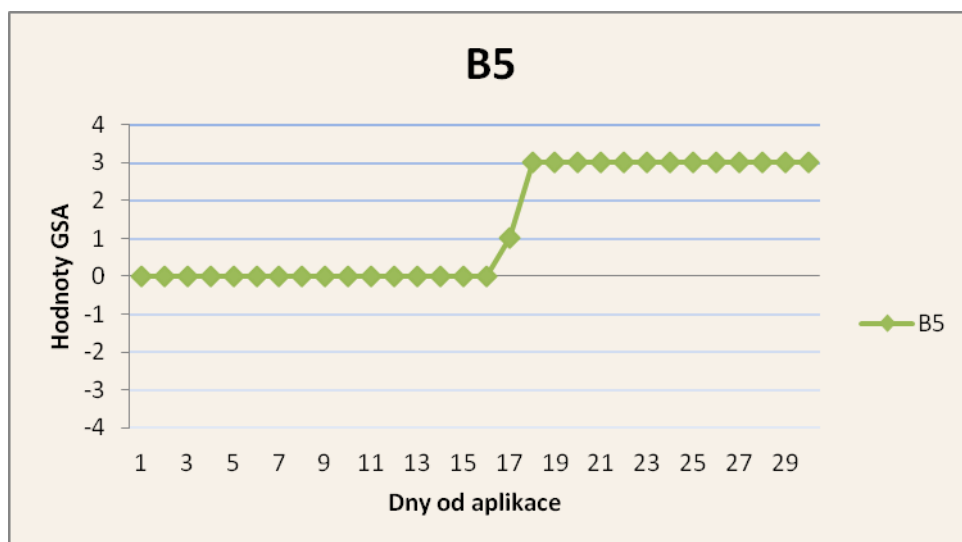
Věk: 10 let

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO hemiparéza

Aplikovaná látka: 120 U Botox®

Místo aplikace: m. rectus femoris, flexory kolen, m. gastrocnemius párově, vše bilaterálně

Pořadí aplikace: 5.



Obrázek 32. Globální škála hodnocení spasticity pacienta B5

B5	Měření před aplikací		Měření 30 dní po aplikaci	
	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre
Flexe kolene	140/2	140/2	145/1	145/1
DF kotníku	90/2	90/2	100/1	90/1
Abdukce kyčlí	37cm/2		42cm/1	

Před aplikací botulotoxinu pacient manipuloval s věcmi pouze vleže, nyní má možnost podepřeného sedu. Zlepšení bylo pozorováno rodičem také v uvolnění kyčlí při hipoterapii. Rehabilitace probíhá v Jedličkově ústavu čtyřikrát týdně.

#### **Proband B6:**

Pohlaví: muž

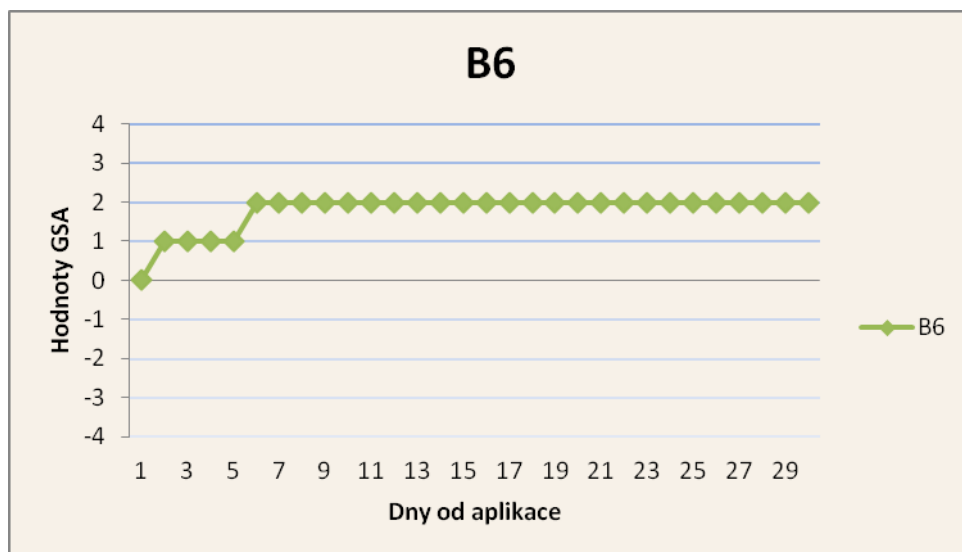
Věk: 8 let a 6 měsíců

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO hemiparéza

Aplikovaná látka: 50 U Dysport®

Místo aplikace: m. biceps brachii, m. flexor carpi radialis, m. pronator teres, vše vlevo

Pořadí aplikace: do horní končetiny 1., celkově 4.



**Obrázek 33. Globální škála hodnocení spasticity pacienta B6**

B6	Měření před aplikací		Měření 39 dní po aplikaci	
	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre
Flexe kolene	150/0	20–150/1	150/0	150/1
DF kotníku	95/0	90/1	95/0	80/1
Abdukce kyčlí	50cm/1		45/1	

B6	Před aplikací	39 dní po aplikaci
Ashworthovo skóre – flexe lokte LHK	3	1
Ashworthovo skóre – pronace LHK	3	1
Ashworthovo skóre – akrum LHK	3	1

Levou horní končetinu používal pacient před aplikací pouze jako přidržovací, nebyl možný ani hrubý úchop. Po aplikaci došlo ke zmírnění flekčního držení končetiny a pacient ruku používá k uchopování. Botulotoxin byl aplikován pouze do levé horní končetiny, dolní končetiny byly

ponechány pouze k rehabilitaci. Z důvodu nemoci matky však rehabilitace neprobíhala a došlo ke zhoršení levé dolní končetiny.

**Proband B7:**

Pohlaví: muž

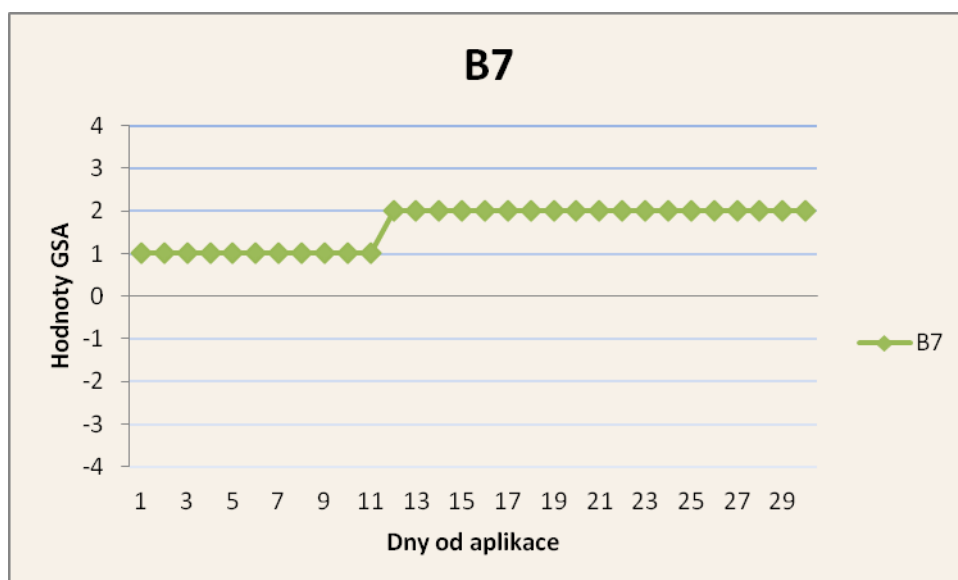
Věk: 19 let

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO hemiparéza

Aplikovaná látka: 200 U Botox®

Místo aplikace: m. biceps brachii, m. brachioradialis, m. flexor carpi radialis, m. pronator teres, m. gastrocnemius párově, m. soleus, m. tibialis posterior, vše vlevo

Pořadí aplikace: 3.



**Obrázek 34. Globální škála hodnocení spasticity pacienta B7**

B7	Před aplikací	33 dní po aplikaci
Ashworthovo skóre – flexe lokte LHK	3	2
Ashworthovo skóre – pronace LHK	3	2
Ashworthovo skóre – akrum LHK	3	2

B7	Měření před aplikací		Měření 33 dní po aplikaci	
	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre
Flexe kolene	150/0	130/1	150/0	130/1
DF kotníku	100/0	65/3	100/0	90/2

Pacient se pohybuje za pomoci invalidního vozíku, není schopen ani samostatného stoje. Po aplikaci došlo ke zmírnění flekčního držení pravé horní končetiny. Funkční zlepšení je patrné na lepší ovladatelnosti vozíku samotným pacientem. Fyzioterapie zahrnuje protahování a cvičení v bazénu.

**Proband B8:**

Pohlaví: žena

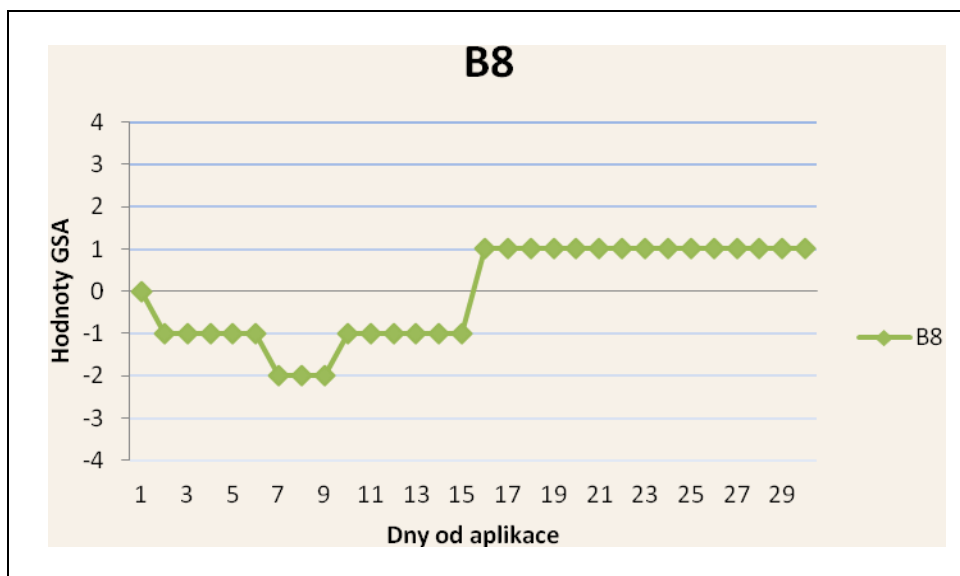
Věk: 3 roky a 8 měsíců

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 130 U Botox®

Místo aplikace: m. rectus femoris, flexory kolen, m. gastrocnemius párově, vše bilaterálně

Pořadí aplikace: 6.



**Obrázek 35. Globální škála hodnocení spasticity pacienta B8**

B8	Měření před aplikací		Měření 40 dní po aplikaci	
	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre
Flexe kolene	150/1+	150/1+	150/1	160/1
DF kotníku	90/2	90/2	95/1	90/1

Pacientka se pohybuje kontralaterálním lezením, chůze je možná pouze s dopomocí a po špičkách s lehkým křížením dolních končetin. Po aplikaci nastalo období dvou týdnů, kdy došlo ke zvýšení svalového tonu. Po tomto období bylo pozorováno zlepšení postavení pánve při Vojtově terapii, výraznější efekt na akra dolních končetin nebyl.

**Proband B9:**

Pohlaví: muž

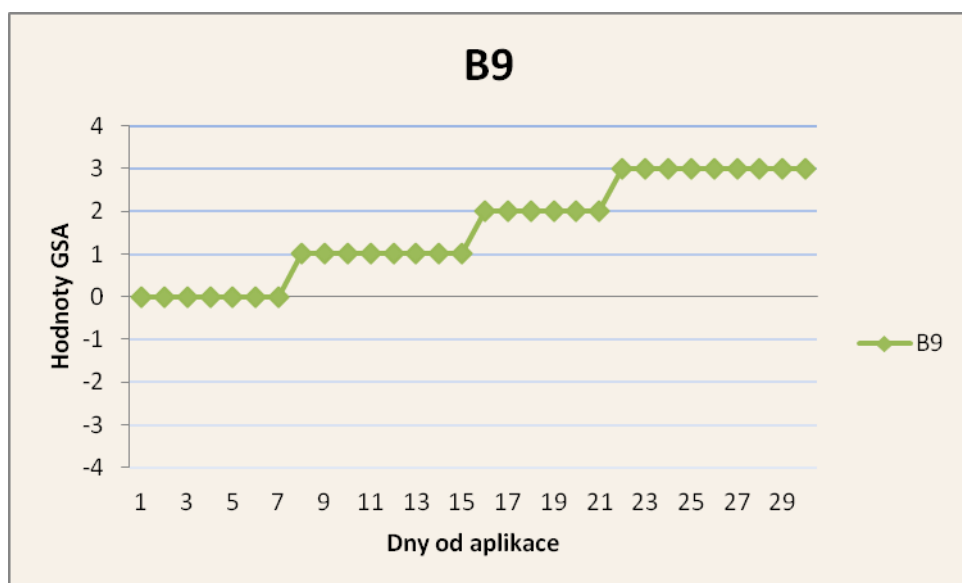
Věk: 11 let a 8 měsíců

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO kvadruparéza

Aplikovaná látka: 200 U Botox®

Místo aplikace: m. rectus femoris, adduktory kyčelních kloubů, flexory kolen, vše bilaterálně

Pořadí aplikace: 4.



**Obrázek 36. Globální škála hodnocení spasticity pacienta B9**

B9	Měření před aplikací		Měření 30 dní po aplikaci	
	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre
Flexe kolene	40-?7/2	20-?/1	30-90/1	20-150/1
DF kotníku	80/2	90/1	90/1	95/1
Abdukce kvěří	36cm/3		40cm/2	

Před aplikací neschopen lehu na břiše pro přetrvávající flekční postavení v kyčelních kloubech, a nejvyšší dosažená spontánní hybnost byla přetočení hlavy sunutím po podložce. Po aplikaci nedošlo k posunu ve spontánní hybnosti. Pacient však může krátkodobě ležet na břiše a ustoupily bolesti vzniklé z luxace pravého kyčelního kloubu. Hygiena se stala také jednodušší. Při odebrání dat je po aplikaci možné uvést pacienta do výchozí pozice pro měření flexe v koleni. Fyzioterapie Vojtovou metodou a protahování.

### Proband *B10*:

Pohlaví: muž

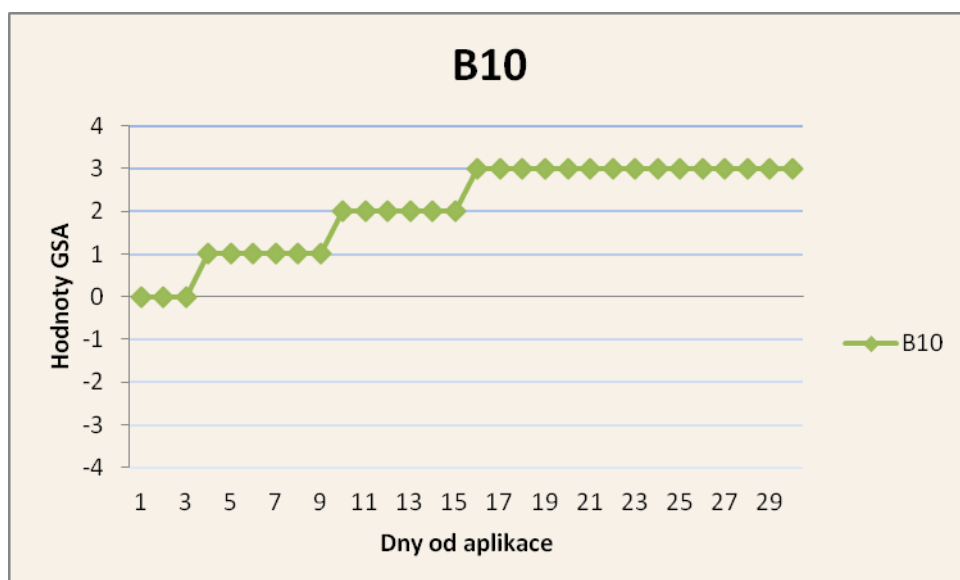
Věk: 10 let a 10 měsíců

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 500 U Dysport®

Místo aplikace: mediální flexory kolen vpravo, mediální + laterální flexory kolen vlevo

Pořadí aplikace: 3.



Obrázek 37. Globální škála hodnocení spasticity pacienta *B10*



B10	Měření před aplikací		Měření 35 dní po aplikaci	
	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre
Flexe kolene	15-140/2	20-130/3	5-150/1+	10/140/2
DF kotníku	90/1+	85/2	95/1	90/1+
Abdukce kyčlí	40cm/3		43cm/2	

Chůze schopen pouze za pomoci druhé osoby, leze zkříženým vzorem. Sed a lezení byly před aplikací nestabilní s pády na levou stranu. Levá dolní končetina držena v addukci. Po aplikaci větší stabilita trupu a schopnost jemného úchopu – lépe uchopuje a píše tužkou. Fyzioterapie Vojtovou metodou a protahování.

**Proband B11:**

Pohlaví: muž

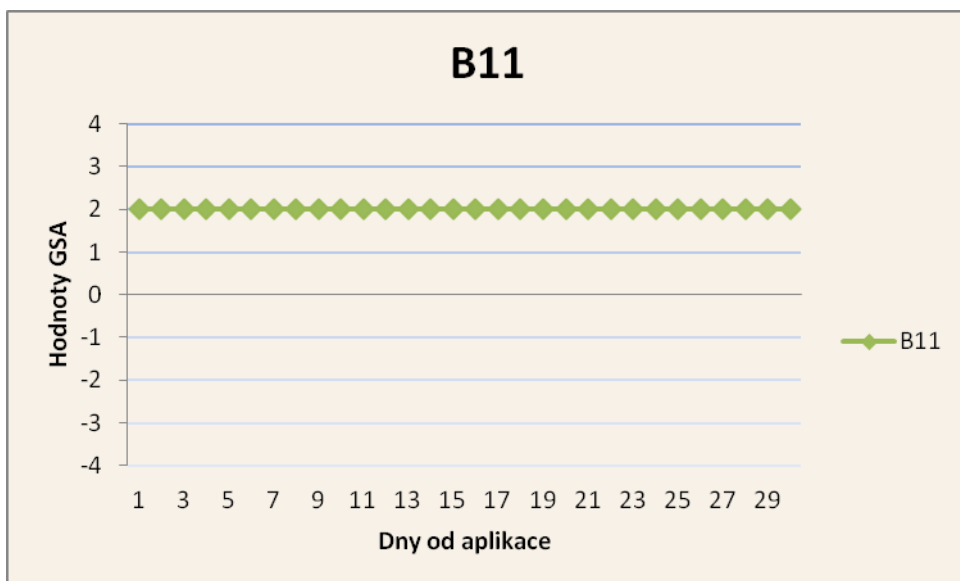
Věk: 5 let a 8 měsíců

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 200 U Botox®

Místo aplikace: adduktory kyčelních kloubů, flexory kolen, m. gastrocnemius párově, vše bilaterálně

Pořadí aplikace: 1.



**Obrázek 38. Globální škála hodnocení spasticity pacienta B11**

B11	Měření před aplikací		Měření 37 dní po aplikaci	
	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre
Flexe kolene	150/1+	150/1+	150/1	150/1
DF kotníku	95/1+	95/1+	100/1	105/0
Abdukce kyčlí	52cm/1		54cm/0	

Spontánní hybnost dosáhla zkříženého lezení, v terénu se pohybuje na tříkolce. Po aplikaci méně kříží dolní končetiny. Fyzioterapie byla omezena pro nachlazení pacienta, v ostatním období probíhá terapie Vojtovou metodou.

**Proband B12:**

Pohlaví: muž

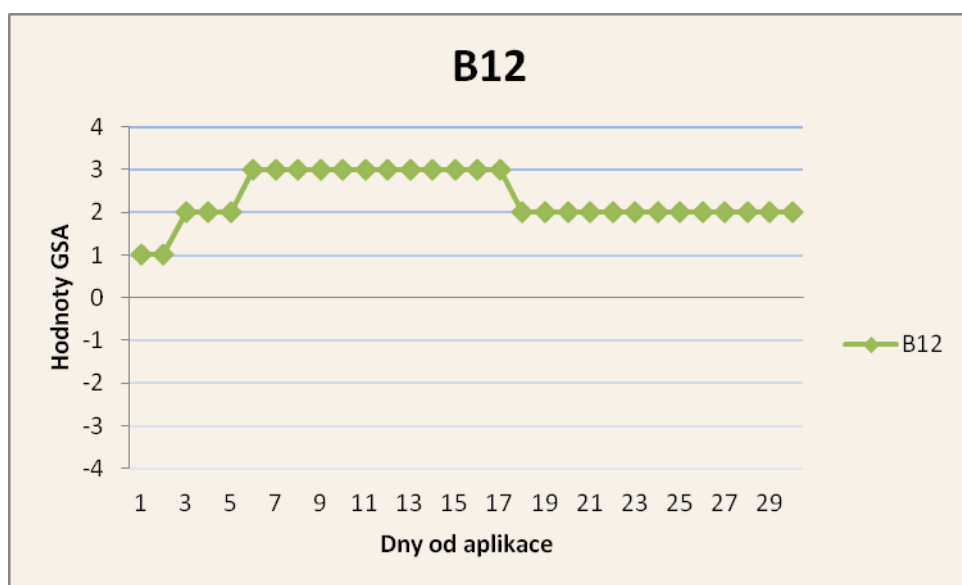
Věk: 2 roky a 3 měsíce

Diagnóza vyžadující aplikaci botulotoxinu: DMO diparéza

Aplikovaná látka: 100 U Botox®

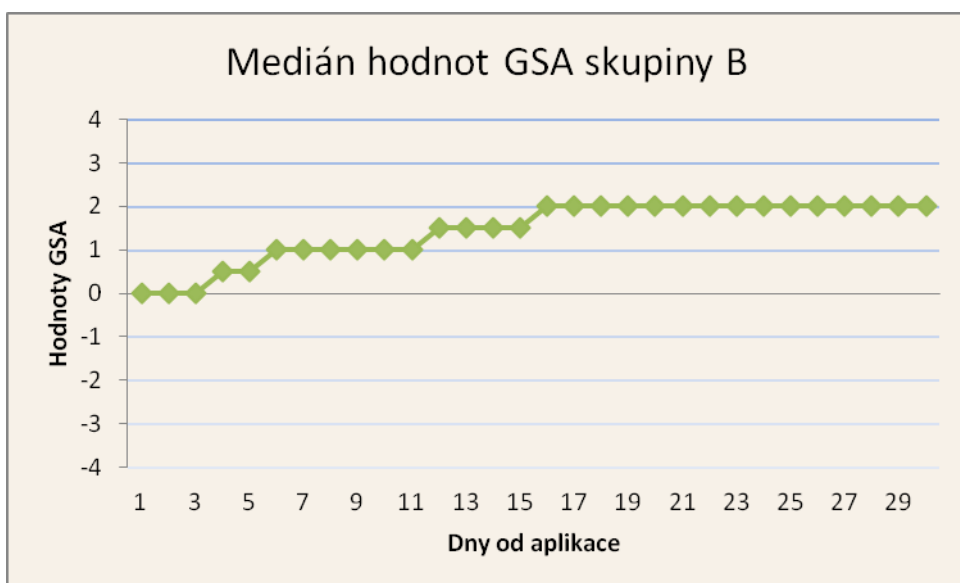
Místo aplikace: m. gastrocnemius párově bilaterálně

Pořadí aplikace: 1.

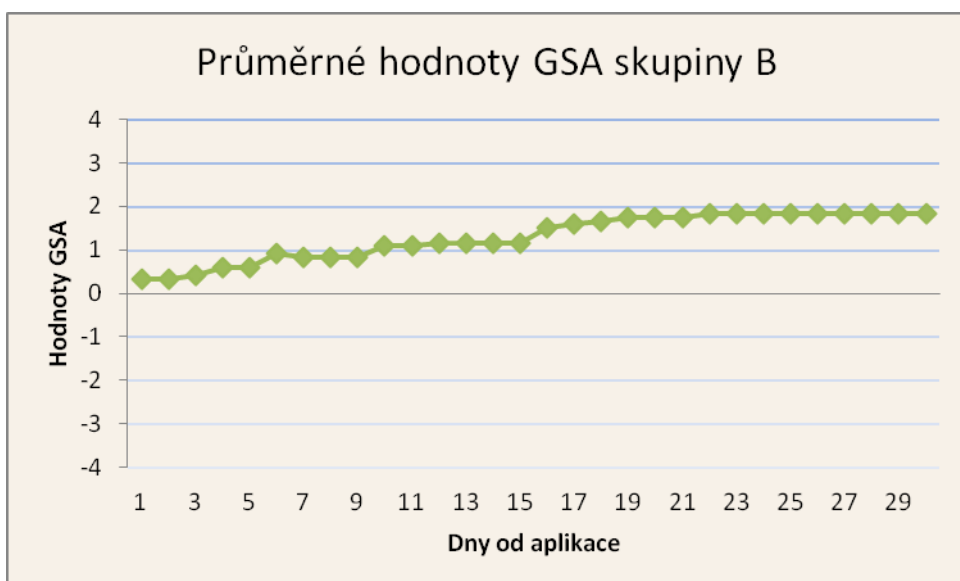
**Obrázek 39. Globální škála hodnocení spasticity pacienta B12**

B12	Měření před aplikací		Měření 30 dní po aplikaci	
	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	PDK – rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre	LDK– rozsah ve stupních/ Ashworthovo skóre
Flexe kolene	130/1+	140/1	130/1	145/1
DF kotníku	90/1+	90/1+	90/1	100/1
Abdukce kyčlí	36cm/1+		36/1	

Před terapií používal pacient k pohybu posunování se v sedu a projevoval tendence k postavení se. Po aplikaci botulotoxinu a následném absolvování pobytu v Jánských lázních začal používat kontralaterální lezení. Svalové uvolnění je patrné při manipulaci s pacientem, hlavně při oblékání. Po dvou týdnech od aplikace onemocněl pacient chřipkou a spasticita se opět mírně zvýšila, stále však přetrvávalo uvolnění oproti stavu před aplikací.



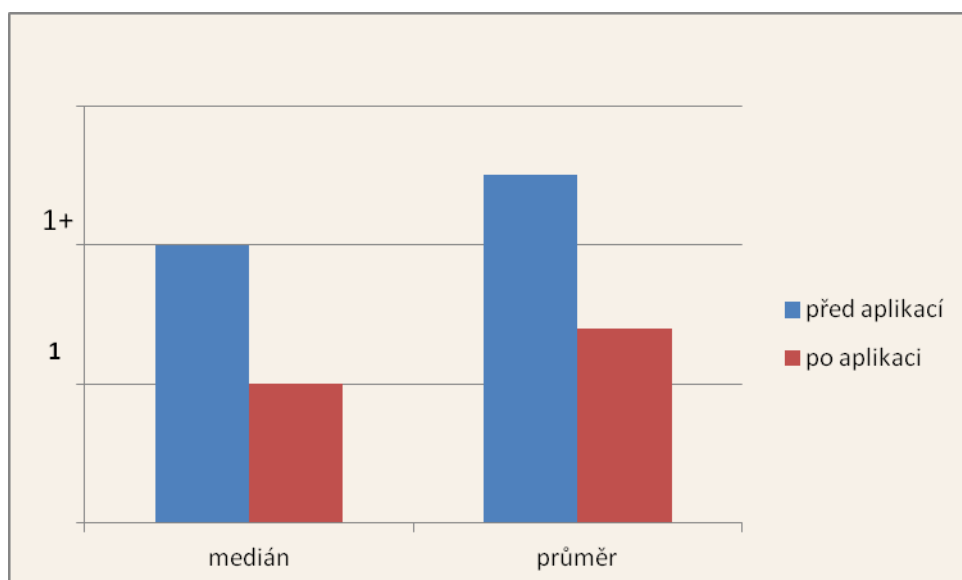
**Obrázek 40. Medián hodnot GSA skupiny B**



**Obrázek 41. Průměr hodnot GSA skupiny B**

### 5.2.1 Ashworthova škála

Průměrné hodnoty spasticity byly počítány u skupiny B (n = 12). Do průměru byly zařazeny pouze hodnoty získané z oblasti, do které byl aplikován botulotoxin. Průměrná hodnota Ashworthovy škály před aplikací je rovna 2,5 ( $\pm 1,1$  SD). Přičemž hodnota 2 je dle Ashworthovy škály stupeň 1+ a hodnota 3 je rovna stupni 2. Po aplikaci byla naměřena hodnota 1,4 ( $\pm 1$  SD). Průměrná hodnota míry spasticity se snížila, tedy vylepšila, o 0,9 stupně škály. Medián Ashworthovy škály je 1+ před aplikací a 1 po aplikaci. Zlepšení se rovná 1 stupni škály.



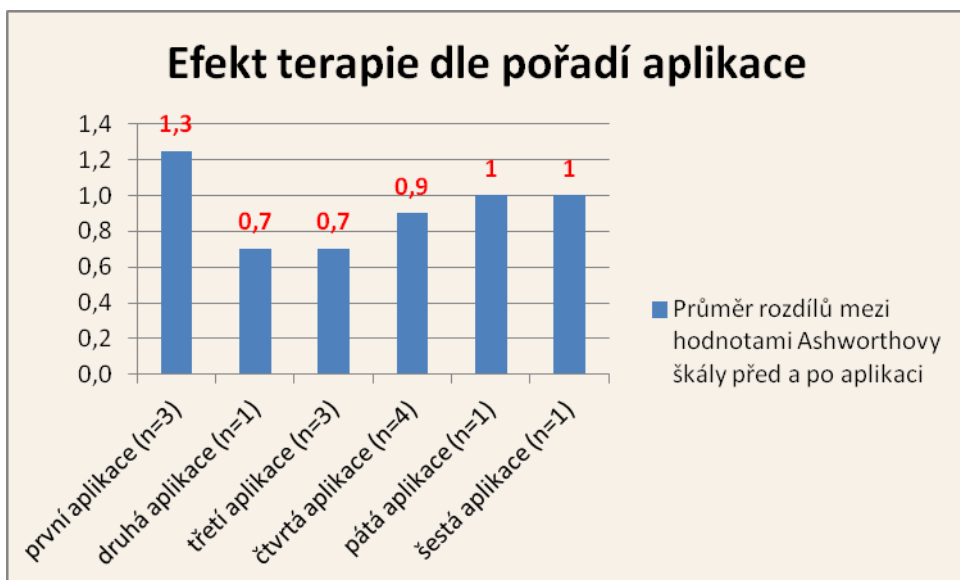
**Obrázek 42. Ashworthova škála skupiny B před a po aplikaci**

### 5.2.2 Rozsahy pohybu

Pasivní rozsah pohybu v kloubech, do jejichž okolí byl aplikován botulotoxin a před aplikací byl tento rozsah omezen, se zvýšil v průměru o 11,3° ( $\pm 6,8^\circ$  SD). Třem pacientům byl aplikován botulotoxin také do adduktorů kyčelních kloubů, abdukce těchto pacientů se zvýšila v průměru o 3,7 cm ( $\pm 1,5$ cm SD).

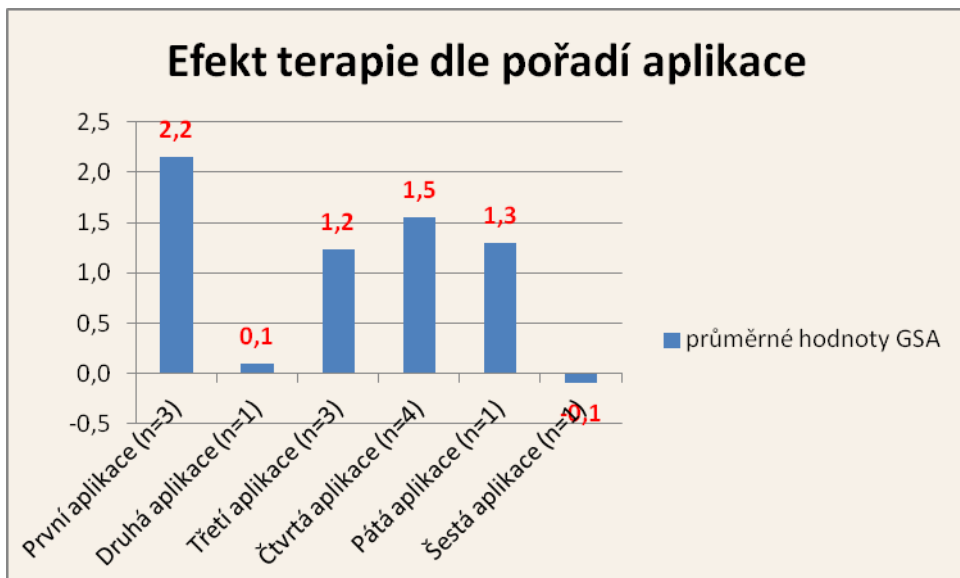
### 5.2.3 Efekt terapie dle pořadí aplikace skupiny B (n=12)

Efekt byl hodnocen dle průměrného rozdílu Ashworthova skóre před a po aplikaci botulotoxinu. Nejlepší efekt zde vykazuje v pořadí první aplikace s hodnotou 1,3 ( $\pm 0,4$  SD) stupně snížení spasticity po aplikaci botulotoxinu.



**Obrázek 43. Efekt terapie dle Ashworthovy škály a pořadí aplikace skupiny B**

Efekt terapie hodnocený dle průměrných hodnot GSA potvrdil největší efekt první aplikace botulotoxinu.

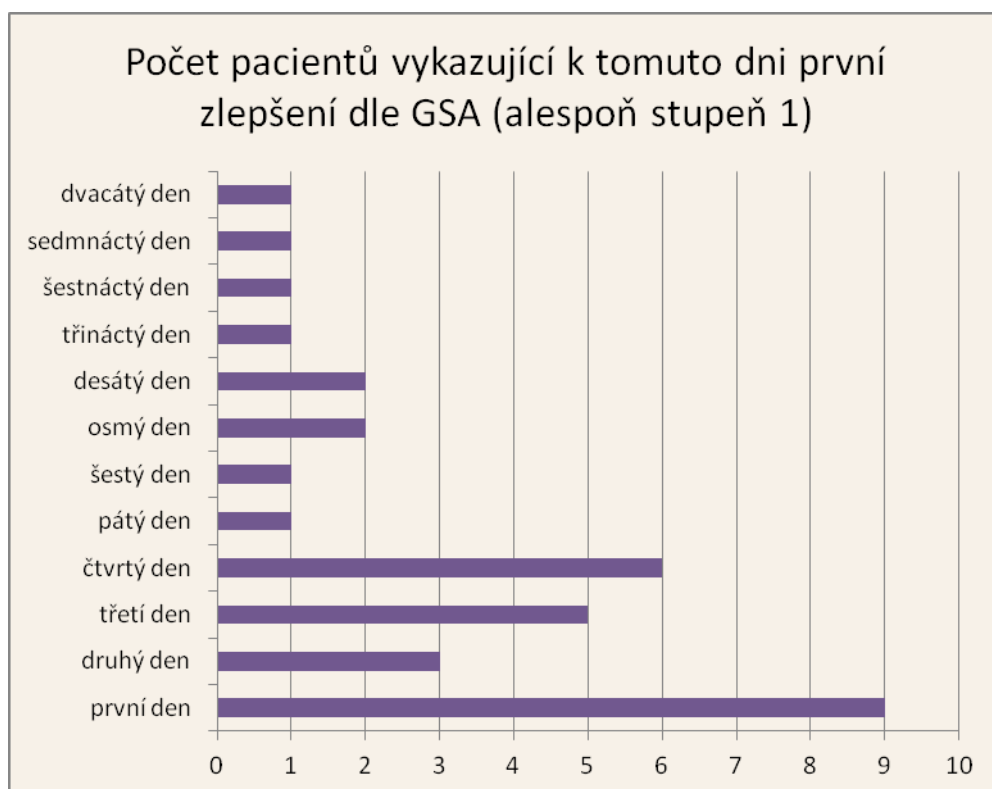


**Obrázek 44. Efekt terapie dle hodnot GSA a pořadí aplikace skupiny B**

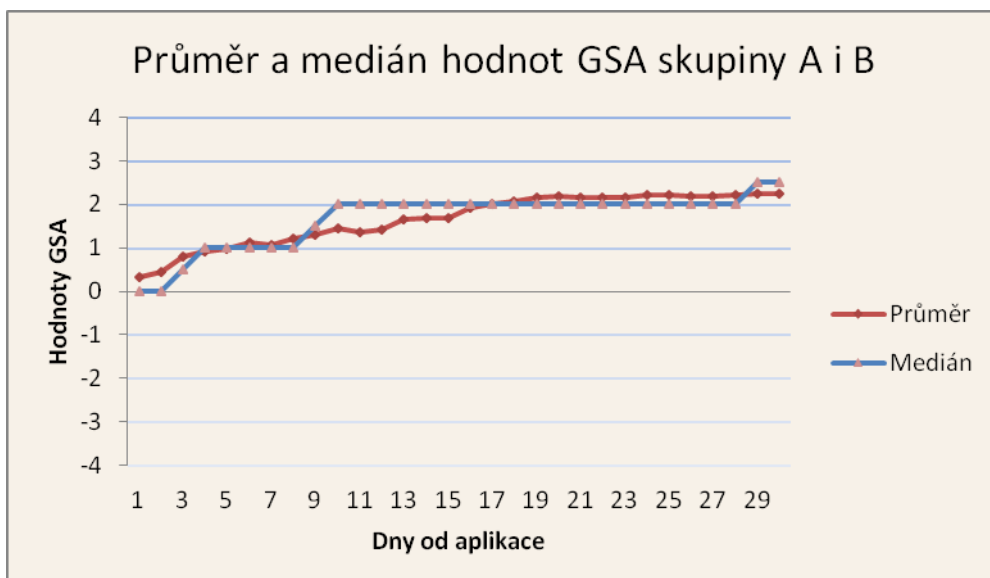
## 5.3 Celkové výsledky všech pacientů (skupina A i B)

### 5.3.1 Nástup účinku

Nástup efektu dle tabulky GSA byl hodnocen u 33 pacientů. Z celkového souboru byl jeden pacient vyřazen pro nezpozorování žádného efektu. V průměru dosáhli pacienti prvního stupně hodnocení GSA, tedy lehkého zlepšení, pátý den po aplikaci botulotoxinu. Mediánem první pozitivní změny všech pacientů byl třetí den po aplikaci. U pacientů A9, A17, A18, A19 a B8 předcházeli zlepšení záporné hodnoty, tedy zhoršení původního stavu. Pouze v jednom případě šlo ale o zhoršení spasticity. Ostatní většinou zahrnují do svého hodnocení celkový stav, únavu. 85% pacientů vykazovalo zlepšení do desátého dne. 26% pacientů udalo první zlepšení již první den. Na třetí stupeň GSA dosáhlo 59% pacientů (20/30).



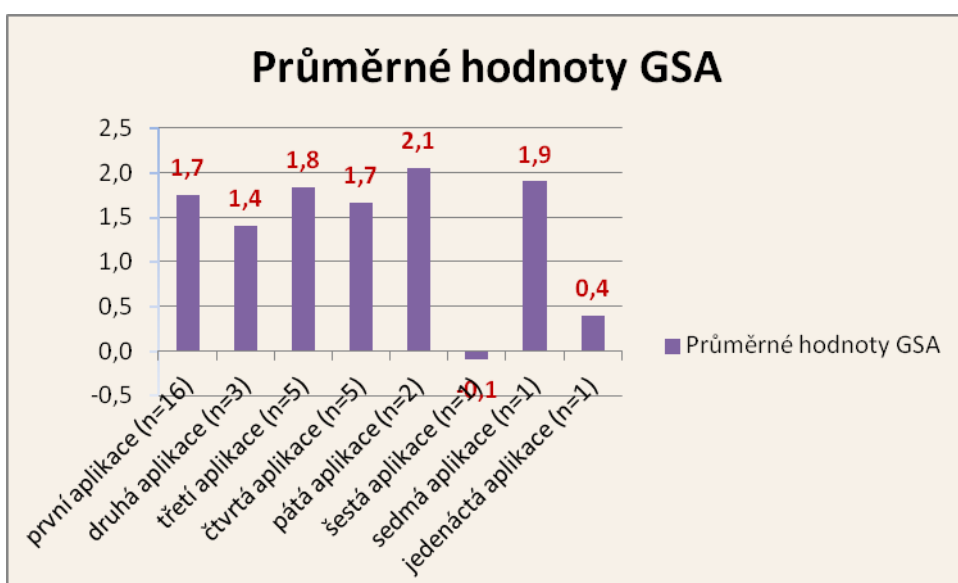
**Obrázek 45. Efekt terapie dle jednotlivých dní a tabulky GSA**



**Obrázek 46. Celkový průměr a medián GSA**

### 5.3.2 Efekt terapie dle pořadí aplikace

Průměrné hodnoty tabulky GSA ukazují, že v průměru za 31 dní měla nejlepší efekt pátá aplikace ( $2,1 \pm 1,1$  SD). Následovala aplikace sedmá, kterou však absolvoval pouze jeden pacient. Dále třetí ( $1,8 \pm 1,1$  SD), první ( $1,7 \pm 0,6$  SD) a čtvrtá ( $1,7 \pm 0,4$  SD) aplikace. Jako šestá nejefektivnější se ukázala v pořadí druhá aplikace ( $1,4 \pm 1,2$  SD). Poslední dvě aplikace (šestá a jedenáctá v pořadí) absolvoval také každou pouze jeden pacient.



**Obrázek 47. Efekt terapie dle počtu aplikací a tabulky GSA**



### 5.3.3 Vedlejší účinky

U pacientky A17 se po deseti dnech vyskytly nežádoucí účinky ve formě záškubů celého těla, které rušily efekt botulotoxinu, po jejich odeznění bylo opět patrné lehké zlepšení. Důležité je poznamenat, že záškuby byly pozorovány v období, kdy byla pacientka nachlazená a trpěla zvýšenou teplotou. Zvýšený svalový tonus nad úroveň původního stavu se projevil po aplikaci u pacientky B8. Tento nežádoucí stav trval přibližně 14 dní. Po této době se objevil očekávaný výsledek aplikace botulotoxinu, i když jen mírný. Pět pacientů udává zvýšenou únavu. Další vedlejší účinky uváděné pacientem v dotazníku jsou hematoma (jeden pacient), dočasné lokální oslabení (tři pacienti), zahlenění (dva pacienti), bolest nohou při aplikaci do dolních končetin (dva pacienti) a bolest v oblasti vpichu (dva pacienti). Jakékoli vedlejší účinky pozorované rodičem nebo samotným pacientem se celkem vyskytly v 50% případů.

### 5.3.4 Spokojenost s léčbou

Pouze ve dvou případech byli rodiče nespokojeni s výsledkem léčby botulotoxinem (B2 a 4). Vždy se jednalo o opakovanou aplikaci (druhou respektive třetí). S předchozími aplikacemi byli oba spokojeni. Ostatní pacienti byli s léčbou spokojeni a plánují opakovanou aplikaci. Rodiče pacientky A16 byli spokojeni, ale dalším krokem v terapii je ortopedická intervence, z tohoto důvodu neplánují další aplikaci. Spokojeno s léčbou bylo 94% pacientů a jejich pečovateli.

## 6 DISKUSE

*H0<sub>1</sub>: V horizontu jednoho měsíce od aplikace botulotoxinu A dětem s různými formami DMO nedojde dle Ashworthovy škály k lokálnímu snížení spasticity v oblasti, do které byla látka přímo aplikována.*

Tato hypotéza byla vyvrácena. K lokálnímu snížení spasticity došlo po aplikaci botulotoxinu u 100% pacientů (12/12). Zlepšení bylo v průměru o jeden stupeň Ashworthovy škály, z 1+ na 1. Studie z roku 2007 také potvrzuje lokální snížení spasticity po aplikaci Botoxu® a Dysportu® na dvojnásobně velkém vzorku pacientů s DMO (n=25). (Boćkowski, 2007) Tato studie vykazuje menší rozdíl v průměru Ashworthovy škály oproti námi zjištěným hodnotám. Studie uvádí snížení spasticity o 0,31 stupně, náš výsledek je 0,9 stupně. Výchozí hodnoty před aplikací byly v uvedené studii 2,15 a naše měření pracovalo s výchozí hodnotou 2,5. Rozdíl ve výsledku může být způsoben velikostí vzorku a způsobem provedení vlastní aplikace botulotoxinu. Také subjektivita hodnocení může způsobit tyto rozdíly. Důležitým závěrem je, že oba výsledky vyvracejí danou hypotézu.

*H0<sub>2</sub>: Nejpozději jeden měsíc od aplikace botulotoxinu A dětem s různými formami DMO nebude patrné zlepšení stavu, pro který byl botulotoxin indikován. Hodnocení tohoto stavu bude provedeno dle tabulky GSA.*

Získaná data od všech 34 pacientů vyvrátila i tuto hypotézu. Pouze jeden pacient (2,9%) nevykazoval dle tabulky GSA v průběhu jednoho měsíce od aplikace žádné zlepšení. Je možné, že tento nulový efekt byl způsoben subjektivitou rodiče vyplňujícího dotazník. Při osobní kontrole pacienta (B4) bylo pozorováno lehké zlepšení v míře spasticity i rozsahu pohybu. Matka při rozhovoru udala, že by raději dala přednost operačnímu řešení. Jestliže k léčbě botulotoxinem přistupovala tímto způsobem, mohl se její subjektivně zabarvený názor projevit

v hodnocení výsledku terapie a způsobit rozpor mezi provedeným měřením a vyplněným dotazníkem.

Zbylých 33 pacientů (97,1%) vykázalo zlepšení nejpozději 20. den po aplikaci. První stupeň v tabulce GSA dosáhlo 26% pacientů již první den po aplikaci. Tintěrová (2007) pozorovala takto rychlý nástup účinku u 29% svých probandů. U poloviny pacientů se efekt projevil do tří dnů od aplikace. Toto zjištění podporuje Barešovo (2004) tvrzení o nástupu účinku mezi 24. a 72. hodinou po aplikaci. Z našeho vzorku udává 59% probandů výrazné zlepšení, tedy třetí stupeň GSA. Tintěrová (2007) uvádí 42%.

Pět pacientů uvedlo zhoršení stavu, které předcházelo tomuto zlepšení. Ve skupině kontrolovaných pacientů, pacient B8, se jednalo o zvýšení napětí svalů, do kterých byl botulotoxin aplikován. Po čtrnácti dnech toto odeznělo a nastalo lehké zlepšení oproti původnímu stavu. Záporné hodnoty v ostatních případech mohlo způsobit subjektivní hodnocení rodičů, kteří tímto zhoršením popisují celkový stav pacienta. Pacienti A9 a A19 toto vysvětlují jako zvýšenou únavu trvající několik dní. Jindy jako zhoršení uvádějí bolestivost místa vpichu nebo zahlenění. Toto se odráží také na nežádoucích účincích uvedených ve výsledcích. Například zahlenění nemusí s botulotoxinem souviset. Myslím si, že se rodiče příliš zaměřily na hledání odchylek, díky otázce v dotazníku, která se jich na toto tázala. Nachlazení, které je u malých dětí běžné, považovali po aplikaci botulotoxinu za vedlejší účinek. Nebo například již zmíněná únava. V dotaznících bylo možné vidět, že rodič popisuje zvýšenou aktivitu dítěte po aplikaci a zároveň kritizuje únavu jako vedlejší efekt aplikace.

Zajímavým zjištěním byla souvislost mezi snížením efektu terapie a nachlazením či jiným s aplikací nesouvisejícím onemocněním. Tato souvislost je dobře patrna z křivky hodnot GSA ( A2, A17, B12). U pacientky A16 bylo nachlazení a zhoršení spasticity uvedeno až po pěti týdnech. Mohu pouze spekulovat, zda má tato další stresová situace přímý vliv na spasticitu,

nebo jde o vedlejší efekt z důvodu omezení rehabilitace. Pravděpodobně se jedná o kombinaci obou uvedených důvodů.

*H0<sub>3</sub>: Po aplikaci botulotoxinu A se nezvětší rozsah pohybu původně omezený dynamickou kontrakturou.*

Rozsah pohybu se zvýšil u všech pacientů skupiny B, hypotéza byla vyvrácena. Tento úspěch přisuzuji preciznímu provedení aplikace do předem identifikovaných svalů.

*H0<sub>4</sub>: Opakované aplikace botulotoxinu nebudou vykazovat nižší hodnoty dle tabulky GSA než hodnoty zjištěné po první aplikaci.*

Výsledky skupiny A potvrdily tuto hypotézu. Nejvyšší průměrné hodnoty GSA měla v pořadí pátá aplikace. Ve skupině B naopak nejvyšší hodnoty dosáhla aplikace první. Tyto rozdíly ve výsledcích jsou způsobeny malým vzorkem pacientů a nepoměrem mezi jednotlivými skupinami. K této hypotéze tedy nemohu vyvodit signifikantní závěr.

*H0<sub>5</sub>: U pacientů bez následné fyzioterapie nedojde k výraznému zlepšení funkčních schopností.*

Po aplikaci botulotoxinu je ve FN Motol doporučován pobyt v lázních s intenzivní rehabilitací. Většinou se jedná o Jánské lázně. Posun v psychomotorickém vývoji v dotazníku udávají většinou respondenti, kteří absolvovali intenzivní fyzioterapii, nejčastěji Vojtovou metodou. Například pacient B12 při pobytu v Jánských lázních přešel do vyššího vývojového stupně – začal se pohybovat kontraleterálním lezením. Pacient A12 poprvé použil sociální bipedální lokomoci. Fyzioterapie u tohoto pacienta probíhá třikrát denně Vojtovou metodou. Pacienti s lehčím postižením, kteří před aplikací projevovali tendence přejít do vyššího stupně

vývojové řady, byly schopni dosáhnout tohoto funkčního zlepšení téměř ihned po aplikaci botulotoxinu. Myslím si, že tito pacienti byli ve svém vývoji omezeni pouze spasticitou, a po jejím uvolnění se mohli projevit tyto skryté funkce. Například pacient B6 bez rehabilitace začal po aplikaci používat horní končetinu k úchopu. Tento chlapec se však již před aplikací snažil s končetinou manipulovat, byla zde patrna volní složka pohybu. Manipulace však nebyla možná vzhledem k flekčnímu držení končetiny. Pacient A10 se již druhý den po aplikaci začal stavět u opory. Matka v dotazníku uvedla, že tendence k posunu ve vertikalizaci projevoval již před aplikací. Myslím tedy, že konkrétně tomuto pacientovi stačila k terapii v tomto okamžiku pouze aplikace botulotoxinu. U těžších stavů, například imobilních pacientů, je nutnost fyzioterapie zřejmá. Pacient B2, u kterého neprobíhala po aplikaci téměř žádná rehabilitace, byl jedním ze dvou probandů nespokojených s efektem terapie. Očekávaným benefitem byl ústup bolesti. Tento se nedostavil. Z osobní návštěvy pacienta usuzuji, že efekt botulotoxinu nebyl v dostatečné míře podpořen rehabilitací.

Z těchto poznatků však nelze učinit signifikantní závěr. Nikdo z pacientů nebyl po aplikaci ani před ní bez jakékoli fyzioterapie. Nemohu také hodnotit a srovnávat kvalitu rehabilitace jednotlivých pacientů. Lze však říci, že botulotoxin je vhodné kombinovat s následnou fyzioterapií. Uvolnění spastických svalů působením botulotoxinu může být přínosem pro efekt a samotné provádění následné fyzioterapie.

Toto potvrzuje i švédská studie z roku 2007. 25 pacientů s DMO podstoupilo aplikaci botulotoxinu do horních končetin a následný rehabilitační program zaměřený na zvýšení manuálních schopností. Signifikantního zlepšení dosáhli pacienti při použití končetiny pro oblékání a manipulaci. (Rösblad, 2007)

*H0<sub>6</sub>: U bolestivých stavů nedojde po aplikaci ke snížení bolestivosti.*

Bolest před aplikací uvedli celkem tři pacienti (A3, A6, B2). V prvních dvou případech po aplikaci bolest ustoupila a pacienti měli možnost snížit dávky farmak. Třetí pacient nepozoroval snížení bolesti. V tomto případě nebyla, na rozdíl od prvních dvou, aplikace botulotoxinu podpořena intenzivní rehabilitací. Je zde možnost, že se tento fakt odráží na výsledném efektu. Casale (2008) ve svém článku udává úspěšnost léčby bolesti až 80% v závislosti na diagnóze a různých attributech aplikace. Na našem malém vzorku se také potvrdilo vysoké procento úspěšnosti léčby bolesti, v tomto případě způsobené spasticitou.

## 7 ZÁVĚR

Botulotoxin je přírodní látka, která je stále více užívaná v terapii spasticity. Nám se podařilo efekt této látky na spastický sval ověřit v praxi. Praktická část práce ukázala prokazatelné zlepšení stavu pacienta po aplikaci této látky. Téměř vždy se jednalo o aplikaci doplněnou o následnou intenzivní rehabilitaci. Tato kombinace byla popsána v teoretické části práce a z našich výsledků se také zdá být ideální volbou pro terapii spasticity. Z tohoto důvodu bych v závěru tyto dvě komponenty neoddělovala. Naopak botulotoxin je bezpečná a účinná látka, která může být vhodným doplňkem pro rehabilitaci pacientů s dětskou mozkovou obrnou.

Vzhledem k malému množství probandů nelze všechny výsledky považovat za statisticky významné. Můžeme však říci, že naše výsledky účinnost botulotoxinu potvrzují. Velké většině pacientů tato terapie přinesla zlepšení. Zlepšení jak po stránce fyzické, tak v mnoha případech i po stránce psychické. Úleva od bolesti, umožnění péče o svou osobu, oddálení ortopedické intervence, zlepšení sebeobsluhy, zvýšení mobility, to vše jsou cíle pacientů přicházejících k aplikaci botulotoxinu. Naše výsledky ukazují, že je možné s pomocí odpovídající rehabilitace a správně indikované aplikace botulotoxinu těchto cílů dosáhnout.

Mně osobně práce na tomto výzkumu přinesla mnoho cenných zkušeností, jak při práci s dětmi a jejich rodiči, tak při spolupráci s lékařem. Pro budoucí praxi mi bylo velmi přínosné seznámit s aplikací botulotoxinu, jako prostředku, který může pomoci při rehabilitaci pacientů postižených spasticitou.

## 8 SOUHRN

Teoretická část se zabývá jedním z nejsilnějších biologických toxinů a jeho využitím v terapii nadměrného svalového tonu. Hlavním účinkem BTX je inhibice uvolnění acetylcholinu na neuromuskulární ploténce. Touto cestou blokuje BTX synaptický přenos impulzů motorického nervu. Může tedy zmírnit spasticitu zablokováním přenosu nadměrného množství impulzů, které při patologii přichází na nervosvalovou ploténku.

Praktická část práce je věnována ověření teoretických poznatků o působení botulotoxinu. Skupině 34 dětských pacientů s dětskou mozkovou obrnou byly rozdány dotazníky GSA pro sledování vývoje efektu terapie v průběhu jednoho měsíce. 12 pacientů z této skupiny bylo podrobena měření před a po aplikaci BTX. Toto měření bylo zaměřeno na hodnocení spasticity dle Ashworthovy škály a rozsahy pohybu.

Praktická část potvrdila velmi dobrou účinnost botulotoxinu v léčbě spasticity. U všech pacientů se po aplikaci spasticita zmírnila. Nejlepších výsledků bylo dosaženo v kombinaci s intenzivní rehabilitací.



## **9 SUMMARY**

The theoretical part deals with one of the strongest biological toxins and its utilization in muscular hypertonicity therapy. Botulinum toxin's principal effect is inhibition of acetylcholine release on neuromuscular junction. This way botulinum toxin blocks motor nerve synaptic pulse transmission. It can thus reduce spasticity by blocking excess pulse transmission that is received at neuromuscular junction under pathological conditions.

The practical section of the thesis provides validation of the theoretical knowledge on botulinum toxin effects. GSA survey forms were administered among a group of 34 paediatric patients diagnosed with cerebral palsy to monitor progress in therapeutic effects within a period of one month. 12 of the patients in this group were tested before and after botulinum toxin application. The tests were focused on grading spasticity on the Ashworth Scale and measuring range of motion.

The practical part of the research has confirmed very good botulinum toxin effects in spasticity treatment. Spasticity was reduced in all the patients after application. The best results were achieved in combination with intensive physiotherapy.

## 10 REFERENČNÍ SEZNAM

Vytvořeno dle normy ČSN ISO 690 dostupné na [www.citace.com](http://www.citace.com)

1. ÁINE, Carroll, MIKE, Barnes, COMISKEY,, Catherine. A prospective randomized controlled study of the role of botulinum toxin in whiplash-associated disorder. *Clinical Rehabilitation* [online]. 2008, vol. 22, is. 6 [cit. 2009-04-10], s. 513-519. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 02692155.
2. AMBLER, Zdeněk. *Neurologie : Pro studenty lékařské fakulty*. 5. vyd. Praha : Karolinum, 2004. 399 s. ISBN 80-246-0894-4.
3. BAJENARU, O., et al. The clinical use of botulinum toxin in neurologic disorders – personal clinical experience – OC44. *Romanian Journal of Neurology* [online]. 2008, vol. 7, is. 1 [cit. 2009-04-10], s. S34-S35. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 18430783.
4. BAREŠ, Martin. Léčba spasticity botulotoxinem v dospělosti. In KAŇOVSKÝ, Petr, et al. *Spasticita : Mechanismy, diagnostika a léčba*. 2004. 1. vyd. Praha : MAXDORF s.r.o., s.234 – 248. ISBN 80-7345-042-9.
5. BERG, Daniela, et al. Botulinum toxin and occupational therapy in the treatment of writer's cramp. *NeuroRehabilitation* [online]. 1999, vol. 12, is. 3 [cit. 2009-04-10], s. 169. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 10538135.
6. BOČKOWSKI, L., et al. Cortical somatosensory evoked potentials and spasticity assessment after Botulinum Toxin Type A injection in children with cerebral palsy. *Advances in Medical Sciences : Supplement* [online]. 2007, vol. 52 [cit. 2009-04-10], s. 171-175. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 18961126.
7. CASALE, Roberto, TUGNOLI, Valeria. Botulinum Toxin for Pain. *Drugs in R&D* [online]. 2008, vol. 9, is. 1 [cit. 2009-01-13], s. 11-27. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 11745886.

8. DUFEK, Jaroslav. Fyziologické mechanismy udržování svalového tonu. In KAŇOVSKÝ, Petr, et al. *Spasticita : Mechanismy, diagnostika a léčba*. 2004. 1. vyd. Praha : MAXDORF s.r.o., s.49 – 55. ISBN 80-7345-042-9.
9. ESQUENAZI, Alberto. Botulinum Neurotoxin in Muscle Overactivity. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* [online]. 2005, vol. 20, is. 6 [cit. 2009-04-10], s. 563-567. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 08859701.
10. GALLI, Manuela, et al. Computerized gait analysis of Botulinum Toxin treatment in children with cerebral palsy. *Disability & Rehabilitation* [online]. 2007, vol. 29, is. 8 [cit. 2009-04-10], s. 659-664. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 09638288.
11. GIOVANNELLI, M., et al. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation* [online]. 2007, vol. 21, is. 4 [cit. 2009-01-13], s. 331-337. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 02692155.
12. GOLDSTEIN, Edward M. Safety of High-Dose Botulinum Toxin type A Therapy for the Treatment of Pediatric Spasticity. *Journal of Child Neurology* [online]. 2006, vol. 21, is. 3 [cit. 2009-04-10], s. 189-192. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 08830738.
13. GORDON, Mark Forrest, BARRON, Rich. Effectiveness of Repeated Treatment with Botulinum Toxin Type A Across Different Conditions. *Southern Medical Journal* [online]. 2006, vol. 99, is. 8 [cit. 2009-04-10], s. 853-861. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 00384348.
14. HOLDEN, Paul K., et al. Long-Term Botulinum Toxin Dose Consistency for Treatment of Adductor Spasmodic Dysphonia. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* [online]. 2007, vol. 116, is. 12 [cit. 2009-04-10], s. 891-896. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 00034894.

15. HOWELL, Katherine, et al. Botulinum neurotoxin A: An unusual systemic effect. *Journal of Paediatrics & Child Health* [online]. 2007, vol. 43, is. 6 [cit. 2009-04-10], s. 499-501. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 10344810.
16. CHOI, Woo H., et al. Skeletal Muscle Atrophy Induced by Intramuscular Repeated Dose of Botulinum Toxin Type A in Rats. *Drug & Chemical Toxicology* [online]. 2007, vol. 30, is. 3 [cit. 2009-04-10], s. 217-227. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 01480545.
17. JOHNSTONE, B. R., et al. BOTULINUM TOXIN A IN THE UPPER LIMB IN CEREBRAL PALSY. *ANZ Journal of Surgery : Supplement* [online]. 2007, vol. 77 [cit. 2009-04-10], s. 34-34. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 14451433.
18. KAŇOVSKÝ, Petr. Léčba spasticity vyvolané dětskou mozkovou obrnou botulotoxinem. In KAŇOVSKÝ, Petr, et al. *Spasticita : Mechanismy, diagnostika a léčba*. 2004. 1. vyd. Praha : MAXDORF s.r.o., s.304 – 315. ISBN 80-7345-042-9.
19. KAŇOVSKÝ, Petr. Patofyziologie spasticity v dětství se zvláštním vztahem k DMO. In KAŇOVSKÝ, Petr, et al. *Spasticita : Mechanismy, diagnostika a léčba*. 2004. 1. vyd. Praha : MAXDORF s.r.o., s.89 – 92. ISBN 80-7345-042-9.
20. KAŇOVSKÝ, Petr. Patofyziologie spasticity v dospělosti. In KAŇOVSKÝ, Petr, et al. *Spasticita : Mechanismy, diagnostika a léčba*. 2004. 1. vyd. Praha : MAXDORF s.r.o., s.83 – 88. ISBN 80-7345-042-9.
21. KOSTRZEWA, Richard M., SEGURA-AGUILAR, Juan. Botulinum Neurotoxin: Evolution from Poison, to Research Tool - onto Medicinal Therapeutic and Future Pharmaceutical Panacea.. *Neurotoxicity Research* [online]. 2007, vol. 12, is. 4 [cit. 2009-01-13], s. 275-290. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 10298428

22. KRAUS, Josef. *Dětská mozková obrna*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2005. ISBN 80-247-1018-8.
23. KRISHNAN, R. V. BOTULINUM TOXIN: FROM SPASTICITY RELIEVER TO A NEUROMOTOR RE-LEARNING TOOL. *International Journal of Neuroscience* [online]. 2005, vol. 115, is. 10 [cit. 2009-04-10], s. 1451-1467. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 00207454.
24. LOWE, Nicholas J. Overview of botulinum neurotoxins. *Journal of Cosmetic & Laser Therapy* [online]. 2007, volume 1, is. 9 [cit. 2009-01-13], s. 11-16. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 14764172.
25. OPARA, J.A. Redefinition of spasticity and rehabilitation. *Romanian Journal of Neurology* [online]. 2008, vol. 7, is. 1 [cit. 2009-01-13], s. 25-25. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 18430783
26. OZCAKIR, Suheda, SIVRIOGLU, Koncuy. Botulinum Toxin in Poststroke Spasticity. *Clinical Medicine & Research* [online]. 2007, vol. 5, is. 2 [cit. 2009-01-13], s. 132-138. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 15394182.
27. RAVAL, Tejas H., ELLIOTT, Clark A. Botulinum Toxin Injection to the Salivary Glands for the Treatment of Sialorrhea With Chronic Aspiration. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* [online]. 2008, vol. 117, is. 2 [cit. 2009-04-10], s. 118-122. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 00034894.
28. RÖSBLAD, Birgit, ANDERSSON, Gerd, PETTERSSON, Kurt. Effects of botulinum toxin type A and a programme of functional activity to improve manual ability in children and adolescents with cerebral palsy. *Scandinavian Journal of Plastic & Reconstructive Surgery & Hand Surgery* [online]. 2007, vol. 41, is. 5 [cit. 2009-01-13], s. 250-258. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 02844311.

29. ROUSSEAU, M., et al. Botulinum toxin injection in patients with hereditary spastic paraparesis. *European Journal of Neurology* [online]. 2007, vol. 14, is. 2 [cit. 2009-01-13], s. 206-212. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 13515101.
30. SAVARDEKAR, Preeti. Botulinum toxin. *Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology* [online]. 2008, vol. 74, is. 1 [cit. 2008-01-13], s. 77-79. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 03786323.
31. SHETH, Parul R. Toxins to drugs: The case of botulinum toxin.. *Current Science* [online]. 2008, vol. 95, is. 8 [cit. 2008-01-13], s. 1009-1011. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 00113891.
32. SHETTY, M. K. Guidelines on the use of botulinum toxin type A. *Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology* [online]. 2008, vol. 74 [cit. 2009-01-13], s. 13-22. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 03786323.
33. SCHULTE-MATTLER, Wilhelm J. Use of Botulinum Toxin A in Adult Neurological Disorders. *CNS Drugs* [online]. 2008, vol. 22, is. 9 [cit. 2009-01-13], s. 725-738. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 11727047.
34. SILBERNAGL, Stefan, LANG, Florian. Atlas patofyziologie člověka. Praha : Grada Publishing s.r.o., 2001. ISBN 80-7169-968-3.
35. SKOGSEID, I. M., et al. Determinants and status of quality of life after long-term botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *European Journal of Neurology* [online]. 2007, vol. 14, is. 10 [cit. 2009-04-10], s. 1129-1137. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 13515101.
36. STANCU, Alexandra, et al. CLINICAL AND PARACLINICAL ASPECTS IN A CASE OF A BOTULINUS INFECTION. *Romanian Journal of Neurology* [online]. 2007, vol. 6, is. 2 [cit. 2009-04-10], s. 100-105. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 18430783.

37. TINTĚROVÁ, Alena. *Vliv aplikace botulotoxinu na spasticitu svalů*. Diplomová práce, Karlova Univerzita, Klinika dětské neurologie FN v Motole, Praha 2007.
38. TROJAN, Stanislav, DRUGA, Rastislav, PFEIFFER, Jan. *Centrální mechanismy řízení motoriky - teorie, poruchy a léčebná rehabilitace*. 2. vydání. Praha : Avicenum, 1990. ISBN 80-201-0054-7.
39. TROJAN, Stanislav, et. al. *Fyziologie a léčebná rehabilitace motoriky člověka*. Praha : Grada Publishing, a.s., 2005. ISBN 80-247-1296-2.
40. TROJAN, Stanislav, LANGMEIER, Miloš. *Lékařská fyziologie*. 4. vyd. Praha : Grada Publishing s.r.o., 2003. str. 722. ISBN 80-247-0512-5.
41. VERDERIO, Claudia, et al. Traffic of Botulinum Toxins A and E in Excitatory and Inhibitory Neurons. *Traffic* [online]. 2007, vol. 8, is. 2 [cit. 2009-01-13], s. 142-153. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 13989219
42. VOTAVA, Jiří. Pohybová soustava z klinického hlediska . In TROJAN, Stanislav, et al. *Fyziologie a léčebná rehabilitace motoriky člověka*. 2005. 3. vyd. Praha : Grada Publishing, a.s., ISBN 80-247-1296-2.
43. WARD, Anthony B. LONG-TERM MODIFICATION OF SPASTICITY. *Journal of Rehabilitation Medicine* [online]. 2003, vol. 35, is. 41 [cit. 2009-04-10], s. 60. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 16501977.
44. WONG, Alice M. K. . Clinical Effects of Botulinum Toxin A and Phenol Block on Gait in Children with Cerebral Palsy. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* [online]. 2004, vol. 83, is. 4 [cit. 2009-04-10], s. 284-291. Dostupný z WWW: <Academic Search Complete>. ISSN 08949115.

## 11 PŘÍLOHY

svaly	Průměrná počáteční dávka/IU	Dávka Botoxu® na 1 návštěvu
Horní končetiny		
Pectoralis major et minor	100	75 - 100
Latissimus dorsi	100	50 - 150
Teres major	50	25 - 100
Subscapularis	75	50 - 100
Brachioradialis	60	25 - 100
Biceps	100	75 - 200
Brachialis	60	40 - 100
Pronator quadratus	25	10 - 50
Pronator teres	40	25 - 75
Flexor carpi radialis	50	25 - 100
Flexor carpi ulnaris	40	20 - 70
Flexor pollicis longus	20	10 - 30
Adductor pollicis	10	5 - 25
Flexor pollicis Brevis/opponens	10	5 - 25
Flexor digitorum superficialis (na fasciculus)	20	20 - 40
Flexor digitorum profundus (na fasciculus)	20	20 - 40
Lumbricales/interossei (na 1 lumbrikální sval)	10	5 - 10
Dolní končetiny		
Iliopsoas	150	50 - 200
Psoas	100	50 - 200
Rectus femoris	100	75 - 200
Vnitřní hamstringy	100	50 - 200
Gastrocnemius	150	50 - 150
Vnější hamstringy	100	100 - 200
Adductor longus/brevis/magnus	200 na 1 končetinu	75 - 300
Kvadriceps femoris	100	50 - 200
Gastrocnemius-mediální, laterální	100	50 - 250
Soleus	100	50 - 200
Tibialis posterior	75	50 - 150
Tibialis anterior	75	50 - 150
Flexor digitorum longus	75	50 - 100
Flexor digitorum brevis	25	20 - 40
Flexor hallucis longus	50	25 - 75
Extensor hallucis longus	50	20 - 100

**Tabulka č.1 : Doporučené dávkování Botox® pro dospělého pacienta (Bareš in Kaňovský, 2004)**



<b>Dávky pro svaly horních končetin</b>	<b>MU Dysportu<sup>®</sup></b>
m. deltoideus	100
m. pectoralis major	100
m. pectoralis minor	80
m. biceps brachii, dlouhá hlava	100
m. biceps brachii, krátká hlava	100
m. triceps brachii	80 (každá hlava)
m. brachialis	100
m. brachioradialis	100
m. flexor carpi radialis	80
m. flexor carpi ulnaris	80
m. extensor digitorum communis	80
m. flexor digitorum superficialis	80
m. flexor digitorum profundus	80
<b>Dávky pro svaly dolních končetin</b>	
m. gastrocnemius, mediální hlava	100
m. gastrocnemius, laterální hlava	100
m. soleus	100
m. tibialis posterior	200
m. tibialis anterior	100
m. flexor hallucis longus	80
m. extensor hallucis	80
m. biceps femoris, dlouhá hlava	100
m. biceps femoris, krátká hlava	100
m. semitendinosus	100
m. semimembranosus	100
m. adductor (skupina)	200
m. psoas	200

**Tabulka č.2 : Doporučené dávkování Dysport<sup>®</sup> pro dospělého pacienta (Bareš in Kaňovský, 2004)**

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

**Tabulka č.3 : Modifikovaná Ashworthova škála hodnocení spasticity (Kraus, 2005)**

Hodnoticí tabulka, dle které prosím vyplňte tabulku následující

stav symptomu	hodnocení
úplné vymizení příznaků	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

Jméno pacienta:

dny od aplikace	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
hodnocení (4 až -4)															

dny od aplikace	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
hodnocení (4 až -4)															

Jak vypadal nástup účinku?

Jak dlouho dle Vás přetrvával, a zda vůbec, efekt botulotoxinu?

Pozorovali jste nějaké vedlejší účinky?

Pozorovali jste nějaké zhoršení?

Byla aplikace botulotoxinu pro vaše dítě přínosem? Popřípadě v čem - například zlepšení sebeobsluhy, pohyblivosti, psychiky ...

Jste s léčbou botulotoxinem spokojeni, například ve srovnání s jinými způsoby léčby?

Probíhala po aplikaci nějaká forma rehabilitace? Jaká – ambulantně (jak často?), doma, lázně

Uvažujete o další léčbě botulotoxinem?

**Tabulka č.4 : Dotazník**