

PRIMENA BOTULINSKOG TOKSINA TIP A U TRETMANU SPASTICITETA I KOD DECE SA CEREBRALNOM PARALIZOM

Ljiljana Lazić, Hristina Čolović, Olga Marinković, Marija Spalević, Anita Stanković i Dragan Zlatanović

Cerebralna paraliza se javlja sa incidencom od oko 1-2 na 1000 živorođenih. Uprkos napretku neonatalne medicine, izgleda da incidenca neće opasti u bližoj budućnosti. Najvažnija karakteristika cerebralne paralize jeste abnormalnost pokreta: spasticitet, horea, atetozna, distonija, ataksija ili njihove različite kombinacije. Oko 70% dece sa cerebralnom paralizom ima spasticitet. Spasticitet je tip mišićne hipertoničnosti koji se karakteriše brzim porastom otpora na pasivno istezanje mišića. U poslednjih 10 godina naglo je poraslo interesovanje za primenu toksina botulina u lečenju spasticiteta. Botulin toksin je najmoćniji neurotoksin koji se nalazi u prirodi. Produkuje ga anaerobna bakterija *Clostridium botulinum* u 8 serotipova, od kojih se najčešće koristi tip A. Botulin toksin blokira neuromišićnu transmisiju i izaziva ireverzibilnu slabost tretiranog mišića. Funkcionalni oporavak je moguć nakon 2-4 meseca zbog prorastanja nervnih završetaka i formiranja novih sinaptičkih kontakata. Najčešća indikacija za primenu kod dece sa cerebralnom paralizom je spastični pes equinus. Primenom toksina botulina sprečava se ili ublažava pojava kontraktura i deformacija, a time se odlaže ili izbegava operativni zahvat. Neželjeni efekti su retki, prolazni i reverzibilni. Ipak, fizikalni tretman ostaje nezaobilazan i najvažniji vid terapije u tretmanu dece sa cerebralnom paralizom. *Acta Medica Medianae* 2011;50(2):63-67.

Ključne reči: cerebralna paraliza, spasticitet, botulin toksin, deca

Klinika za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i protetiku, Klinički centar Niš

Kontakt: Ljiljana Lazić
Klinika za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i protetiku KC Niš
Bul. dr Zorana Đinđića 48, 18000 Niš
E-mail: draganzlatanovic1@gmail.com

Uvod

Cerebralna paraliza se javlja sa incidencom od oko 1-2 na 1000 živorođenih. Uprkos napretku neonatalne medicine, čini se da incidenca neće opasti u bližoj budućnosti.

Za cerebralnu paralizu postoji veliki broj definicija. Nijedna nije apsolutno adekvatna i sveobuhvatna. U najvećem broju definicija ističe se: relativna perzistentnost stanja i pretežno motorički problemi (smetnje položaja i pokreta), a što je posledica ranog (pre-, peri-, postnatalnog) oštećenja mozga. Često su, pored motoričkih problema, prisutni i brojni pridruženi poremećaji (usporen psihički razvoj, intelektualne smetnje, smetnje vida, sluha, govora, epilepsija...).

Najvažnija karakteristika cerebralne paralize jeste abnormalnost pokreta: spasticitet, horea, atetozna, distonija, ataksija ili njihove različite kombinacije.

Patofiziologija cerebralnog spasticiteta

Mišićni tonus regulisan je od strane α motornog neurona u kičmenoj moždini i normalan

je kada postoji balans između dve kompetitivne sile koje na njega utiču. Te sile su:

- Ekscitatorni impulsi koji se stvaraju u mišićnom vretenu i Golgi-jevom tetivnom aparatu, zatim ulaze u kičmenu moždinu kroz aferentni neuron i oslobađaju ekscitatorne neurotransmitere, kao što su glutamat i aspartat.

- Inhibitorni impulsi koji nastaju u bazalnim ganglijama, moždanom stablu i cerebelumu, zatim silaze u kičmenu moždinu i oslobađaju inhibitorni neurotransmiter – γ , aminobuternu kiselinu (GABA) sa interneurona, koji se zatim spaja sa α motornim neuronom (1).

Kod cerebralne paralize, deo mozga koji produkuje silazne inhibitorne impulse je oštećen, što rezultira relativnim "viškom" ekscitatornih impulsa i porastom mišićnog tonusa.

Spasticitet je tip mišićne hipertoničnosti koji se karakteriše brzim porastom otpora na pasivno istezanje mišića. Često je udružen sa slabošću, hiperrefleksijom i klonusom. Prisutan je u budnom stanju, dok u spavanju slabi. Pogoršava se kod uzbuđenja i za vreme izvođenja voljnih pokreta kada dolazi i do simultane kontrakcije antagonista. Sve ovo rezultira pokretom koji je krut, trzav, neprecizan.

Spasticitet češće zahvata donje ekstremitete u odnosu na gornje i češće fleksore, adduktore i unutrašnje rotatore, nego njihove antagoniste. Oko 60-70% dece sa cerebralnom paralizom ima spasticitet, često u kombinaciji sa nekim drugim poremećajem – atetozna, horea, distonija. Step

spasticiteta varira od srednjeg do teškog, što se u praksi klasifikuje prema Ashworth skali.

Lečenje ove dece svodi se na fizijatrijski, ortopedsko-hiruški tretman i aplikaciju ortotskih pomagala, sa ciljem da se preveniraju ili tretiraju postojeći strukturalni defekti koji nastaju sekundarno zbog prisutne neurološke lezije (2). Dete koje će razviti cerebralnu paralizu na rođenju nema deformitete i kontrakture. Kako dete raste i razvija se, spastična muskulatura ne može da prati rast okolnih struktura i tkiva, što za posledicu ima kontrakture, deformitete i oštećenje funkcije. Primarni uzrok skraćivanja mišića je upravo hipertonijska, koja je stalno prisutna i dugotrajna. Nasuprot tome, pasivno istezanje relaksiranog mišića može ponovo uspostaviti normalan longitudinalni rast (3).

Poslednjih decenija ulažu se veliki naponi da se pronađe adekvatan lek za smanjenje spastičnosti, čijom promenom bi se obezbedila relaksacija prekomerno aktivne muskulature.

Od lekova za smanjenje spasticiteta oralno se mogu primeniti: baclofen, diazepam i dantrolen. Njihova primena u cerebralnoj paralizi nije dala očekivane rezultate. U uobičajenim terapijskim dozama postiže se minimalno smanjenje spasticiteta, dok sa povećanjem doze dolaze do izražaja neželjeni efekti (letargija, pospanost), a kod dantrolena i hepatotoksičnost (4). Nešto bolji efekti dobijeni su intratekalnom primenom baklofena i selektivnom posteriornom rizotomijom (5).

U poslednjih 10 godina naglo je poraslo interesovanje za primenu toksina botulina u lečenju spasticiteta. Urađeno je mnogo studija koje su pokazale pozitivne terapijske efekte toksina botulina uz zanemarljive neželjene efekte.

Botulin toksin je najmoćniji neurotoksin koji se može naći u prirodi. Produkuje ga anaerobna bakterija *Clostridium botulinum*. Veoma mali unos toksina dovodi do botulizma - paralize sa bulbarnim simptomima i afekcijom autonomnog nervnog sistema.

Istorijat

Botulizam je registrovan 1822. godine, kada se smatralo da nastaje kao posledica trovanja masnim kiselinama iz kobasica. Van Ermengen je 1897. godine dokazao da se radi o bakterijskom toksinu.

U randomizovanoj kontrolisanoj studiji na animalnom modelu dokazano je da botulin toksin A dovodi do smanjenja spazama i na taj način prevenira pojavu kontraktura kod hereditarno spastičnih miševa.

Otkriće da botulin toksin blokira neuro-mišićnu transmisiju i izaziva slabost mišića postalo je osnova brojnih istraživanja za upotrebu toksina u terapijske svrhe.

Oftalmolog Alan Scott, 1981. godine, prvi je upotrebio toksin botulina za lečenje strabizma, nakon čega nastaje ekspanzija istraživanja u brojnim oblastima medicine. Toksin se primenjuje kod: multiple skleroze, moždanog udara, Parkin-

sonove bolesti, tremora (esencijalnog, cerebelarnog,...), distonije, miofascijalnog bola, hemifacijalnog spazma, spazmodičnog tortikolisa, migrene, blefarospazma, laringealnih smetnji, hipertonijske m. masseter-a, analnih fisura, hiperhidroze, u kozmetici i dr.

Za lečenje spasticiteta kod dece sa cerebralnom paralizom prvi put je upotrebljen 1993. godine. Najčešća indikacija je spastični equinus stopala.

Mehanizam dejstva: Bakterija *Clostridium botulinum* proizvodi 8 serotipova toksina: (A, B, C1, C2, D, E, F, G). U humanoj medicini najčešće se koristi tip A. Svi imaju sličnu strukturu i molekulska masu, a sastoje se od teškog (H) i lakog (L) lanca koji su vezani disulfidnom vezom. Specifičnim procesom endocitoze, botulin toksin se skuplja u sinaptičkom završetku holinergičkog neurona i nakon cepanja disulfidne veze, razdvaja se na dva polipeptidna lanca, od kojih lakši zadobija endopeptidaznu aktivnost.

Supstrat za laki lanac je citoplazmatski protein SNAP 25 (Synaptosomal Associated Protein), uključen u proces egzocitoze sinaptičkih vezikula. Cepanje ovog proteina onemogućuje dalje oslobađanje acetilholina. Mehanizam dejstva šematski je prikazan na Slici 1. Efekat toksina je trajan i daje rezultate ireverzibilnom denervacijom. Funkcionalni oporavak je moguć u roku od dva do četiri meseca, a posledica je prorastanja nervnih završetaka i formiranja novih sinaptičkih kontakata (6).

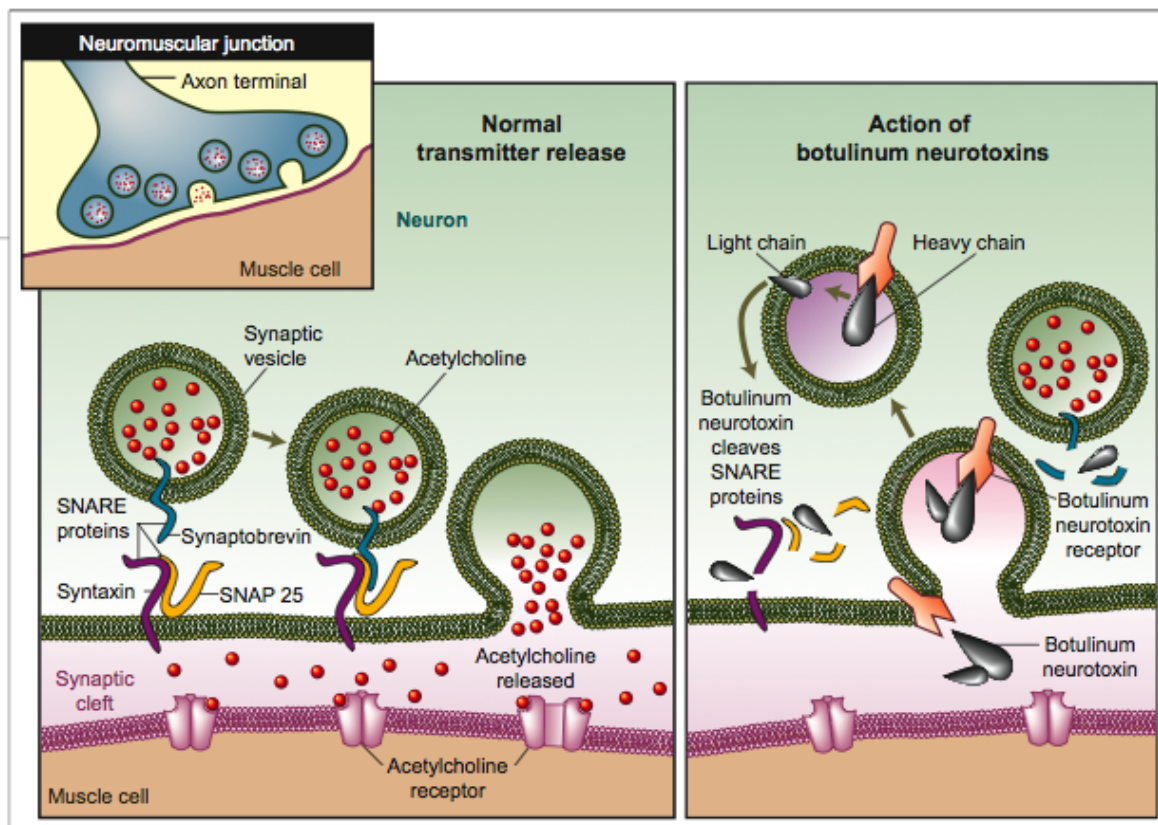
Primena toksina botulina kod cerebralne paralize. Kod dece sa cerebralnom paralizom botulin toksin tipa A primenjuje se sa ciljem da se smanji spasticitet, poveća obim pokreta i poboljša funkcija (7). Najčešće se aplikuje u donje ekstremitete i to u m. gastrocnemius, kod postojanja dinamičkog spastičnog equinus-a stopala. Ukoliko se radi o fiksiranom deformitetu, primena toksina nije indikovana. Botulin toksin se često aplikuje i u adduktore i mišiće zadnje lože natkolenice, dok je aplikacija u mišiće gornjih ekstremiteta ređe u upotrebi.

Botulin toksin se daje deci uzrasta od dve do šest godina. Doza toksina se određuje prema telesnoj masi deteta. Uobičajena doza je 10 jedinica/kg, ako se aplikacija vrši u jednu nogu, odnosno 20 jedinica/kg, ako se aplikuje u obe noge. Maksimalna doza ne sme preći 30 jedinica/kg. Ovo doziranje odnosi se na preparat DYSPOORT (Ipsen). Ukoliko se radi o nekom drugom preparatu (BOTOX), doziranje je drugačije, odnosno jedinice ova dva preparata nisu komparabilne i ne mogu se matematički preračunavati jedne u druge (8).

U rutinskoj kliničkoj praksi mesto injiciranja preparata određuje se palpacijom. Kada se radi o malim mišićima (gornji ekstremitet), potrebno je "navođenje" EMG-om (7).

U najvećem broju slučajeva, botulin toksin se primenjuje bez prethodne sedacije i anestezije.

Četiri do pet dana nakon aplikacije potrebno je započeti intenzivan fizikalni tretman i primeniti ortoze (9,10).



Slika 1. Šematski prikaz mehanizma dejstva Botulinskog toksina tipa A

Pre tretmana, nakon 3 nedelje, kao i nakon 3, 6 i 12 meseci, potrebno je izvršiti odgovarajuće preglede i merenja kako bi se rezultati zabeležili i pratili. Uobičajeno se vrši: merenje spasticiteta po modifikovanoj Ashworth skali, merenje obima pokreta standardnim goniometrom, procena funkcije (primenom odgovarajuće validne skale za procenu motoričkog statusa), subjektivna ocena roditelja i deteta.

Najizraženiji terapijski efekat uočljiv je posle dve do tri nedelje, kada se registruje smanjenje tonusa (u proseku za dva do tri nivoa po Ashworth skali), povećanje obima pokreta (u proseku za 70 do 150 za dorzifleksiju u skočnom zglobu), povećanje površine plantarnog oslonca pri stajanju, brzina hoda, predena distanca, dužina koraka. Efekti traju dva do četiri meseca i nakon toga aplikacija se može ponoviti (uobičajeno, botulin toksin se aplikuje jednom, dva ili tri puta).

Terapija toksinom botulina je bezbedna i sigurna. Neželjeni efekti su retki, prolazni, lokalni i potpuno reverzibilni (11-13). Učestalost neželjenih efekata nakon primene toksina botulina A (Dysport) utvrđena je na osnovu tri prospektivne studije sa 142 bolesnika i 75 bolesnika u placebo grupi. Neželjeni efekti sa incidencom većom od 5% su: bol u nozi 8%, faringitis 8%, akcidentalne povrede 7%, bronhitis 6%, groznica 6%. Neželjeni efekti sa incidencom 1-5% su: virusne infekcije 5%, infekcije 4%, rinitis 4%, konvulzije 4%, infekcije gornjih delova respiratornog trakta 4%, astenija 3%, astma 3%, kašalj 3%, povraćanje 3%, prehlada 2%, dijareja 2%, poremećen hod

1%, gastroenteritis 1%, laringitis 1% i somnolentnost 1%.

Mnogi od navedenih efekata (faringitis, bronhitis, groznica, virusne infekcije, rinitis, infekcije gornjih delova respiratornog trakta, kašalj, povraćanje, prehlada) imali su sličnu incidencu i u placebo grupi, što odgovara tipičnom spektru oboljenja u pedijatrijskoj populaciji. Pored toga, učestalost konvulzija bila je identična sa placebo grupom, što je u skladu sa čestim prisustvom ovog problema kod cerebralne paralize. Jedinu bitnu razliku sa placebo grupom (1%) pokazale su akcidentalne povrede (padovi). Ovaj neželjeni efekat je verovatno posledica prevelikog slabljenja tretiranog mišića i/ili lokalnog rasprostiranja preparata do drugih mišića važnih za hod. Bol u nozi nakon aplikacije u placebo grupi bio je prisutan kod 5% bolesnika. Astenija i inkontinencija urina bile su povezane sa većim dozama Dysport-a (30 jedinica) i mogle bi biti posledica sistemskog širenja toksina.

Zaključak

Primena toksina botulina tipa A kod dece sa cerebralnom paralizom je efikasan i siguran način za smanjenje spasticiteta i povećanje pokretljivosti. Ranim tretmanom spasticiteta prevenira se nastanak kontraktura i deformiteta, pa se potreba za operativnim lečenjem odlaže ili izbegava. Važnu i neizostavnu ulogu svakako ima i sveobuhvatan fizikalni tretman koji prolongira i poboljšava efekte toksina botulina A.

References

1. Albright AL. Spastic cerebral palsy. Approaches to drug treatment. *CNS drug*. 1995; 4:17-27.
2. Lazić LJ, Spalević M, Zlatanović D, Stanković A, Marinković O. Habilitation treatment of hypertonia in newborns and infants. *Acta Medica Medianae* 2011 ;50(1):22-5. [[CrossRef](#)]
3. Cosgrove AP, Graham HK. Cerebral palsy. In: Moore P, editor. *Handbook of botulinum toxin*. Blackwell Science Ltd; 1995. p.222-47.
4. Patel DR, Soyode O. Pharmacologic interventions for reducing spasticity in cerebral palsy. *Indian J Pediatr*. 2005; 72:869-72. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Wong AM, Pei YC, Lui TN, Chen CL, Wang CM, Chung CY. Comparison between botulinum toxin type A injection and selective posterior rhizotomy in improving gait performance in children with cerebral palsy. *J Neurosurg*. 2005; 102 (4 Suppl):385-9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Singhi P, Ray M. Botulinum toxin in children with cerebral palsy. *Indian J Pediatr*. 2004; 71:1087-91. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Sariaglu B, Serdargolu G, Tutuncuoglu S, Ozer EA. The use of botulinum toxin type A treatment in children with spasticity. *Pediatr Neurol*. 2003; 29:299-301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Wong V. Evidence-based approach of the use of botulinum toxin type A in cerebral palsy. *Pediatric Rehabilitation*. 2003; 2: 85-96. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Booth MY, Yates CC, Edgar TS, Bandy WD. Serial casting vs combined intervention with botulinum toxin A and serial casting in the treatment of spastic equinus in children. *Pediatr Phys Ther*. 2003; 15:216-20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. O'Neil ME, Fragala MA, Dumas HM. Physical therapy intervention for children with cerebral palsy who receive botulinum toxin A injections. *Pediatr Phys Ther*. 2003; 15:204-15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Slawek J, Madalinski MH, Maciag-Tymecka I, Duzynski W. Frequency of side effects after botulinum toxin A in neurology, rehabilitation and gastroenterology. *Pol Merkuriusz Lek*. 2005; 18:298-302. [[PubMed](#)]
12. Dimitrijević L, Stanković I, Zivković V, Mikov A, Colović H, Janković I. Botulinum toxin type A for the treatment of spasticity in children with cerebral palsy. *Vojnosanit Pregl*. 2007 Aug; 64(8):513-8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Dimitrijević L, Lazović M, Stanković I, Kojović Z, Kocić M. The role of the botulinum toxin in treatment of children with cerebral palsy. *Med Pregl*. 2007; LX (Suppl 1): 27-30.

USE OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN THE TREATMENT OF SPASTICITY IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

Ljiljana Lazić, Hristina Čolović, Olga Marinković, Marija Spalević, Anita Stanković and Dragan Zlatanović

Cerebral palsy has an incidence of about 1-2 per 1000 live births, and in spite of the progress of neonatal medicine, it seems that the incidence will not subside in the near future. The most important characteristic of cerebral palsy is movement abnormality: spasticity, chorea, athetosis, ataxia, dystonia, as well as their different combinations. About 70% of children who suffer from cerebral palsy also suffer from some form of spasticity. Spasticity is a type of muscle hypertonicity characterized by rapid increase in resistance to passive stretching of muscles. The interest for botulinum toxin application in the treatment of spasticity has dramatically increased in the last 10 years. Botulinum toxin is the most powerful neurotoxin that is found in nature. It is produced by anaerobic bacteria – clostridium botulinum. It is produced in eight serotypes of which type A is the most commonly used. Botulinum toxin blocks neuromuscular transmission and causes irreversible weakness of the treated muscle. It has been used since 1993 in the treatment of cerebral palsy in children. The toxin effect is permanent and it results in irreversible denervation. Functional recovery is possible after 2-4 months, due to sprouting of nerve endings and the formation of new synaptic contacts. Treatment with botulinum toxin is safe. Adverse effects are rare, temporary and completely reversible. Application of botulinum toxin prevents or reduces contractures and deformities, and thus delays or avoids surgical treatment. Yet, physical therapy, which prolongs and improves the effects of botulinum toxin, remains an essential and most important form of therapy in the treatment of children with cerebral palsy. *Acta Medica Medianae* 2011;50(2):63-67.

Key words: cerebral palsy, spasticity, botulinum toxin, children