

Botulismitoksiini kliiniline kasutamine

Karin Rallmann¹, Maarika Liik¹, Pille Taba¹

Botulismitoksiin on tugev bioloogiline mürk, mille toime võib mürgistuse korral viia lõtvade lihashalvatuste ja hingamispuudulikkuse tõttu surmani. Botulismitoksiini seitsmest serotüübist kaht kasutatakse ravi eesmärkidel: esimest korda võeti botulismitoksiin kasutusele strabismi raviks, praegu on peamiseks kasutusnäidustuseks düstooniad ja spastilisus, aga viimastel aastatel on lisandunud mitmeid uusi näidustusi, nagu liigne süljevoolus, sulgurlihaste häired ja peavalud. Lisaks meditsiinilistele näidustusele on botulismitoksiini kasutatud ka kosmeetilistel eesmärkidel. Kuigi tegemist on tugevatoimelise mürgiga, on ravi kõrvaltoimeid suhteliselt vähe. Eestis alustati botulismitoksiini süstimist düstooniahaigetel 20 aastat tagasi, kuid praegu-seks on näidustuste ring märkimisväärselt laienenud. Botulismitoksiini A-serotüübi preparaate (Botox ja Dysport) kasutatakse lisaks ka spastilisuse, liigse süljevooluse ja sulgurlihaste häirete raviks.

BOTULISMITOKSIINI AJALUGU

Inimkonna ja botulismi – ning selle tekitaja *Clostridium botulinum*'i toodetud eksotoksiini – kokkupuuted ulatuvad eelajaloolisesse aega ning puudutavad peamiselt riknenud või halvasti töödeldud toidu söömisel tekkinud mürgistusi. Arvatavasti pärinevad mitmed iidised toitumisreeglid ja -tabud inimeste kogemusest, et riknenud toidu söömine võib viia surmlõppeni (1). Inimeste viisid toidu säilitamiseks on sageli loonud optimaalsed tingimused *C. botulinum*'i bakterite säilimiseks ja paljunemiseks singis, vorstides, kalas ja puuviljades.

Saksa arst ja luuletaja Justinus Kerner (1786–1862) oli esimene, kes seostas halvasti töödeldud vorstide söömise järel tekkinud surmaga lõppenud mürgistusjuhtumeid teatud bioloogilise toksiiniga (2). Pärast mitmeid haiguspuhanguid Württembergis avaldas Kerner 1820. aastal nn vorstimürgistuse teemal monograafia, kus kirjeldas 76 patsiendil haigust, mida nüüd tuntakse botulismina. Kerneri kirjeldused botulismi kui haiguse ja selle võimalike tekkepõhjuste kohta on praeguseni hämmastavalt täpsed ja kehtivad. Ta kirjeldas patsientidel esinenud lihasehalvatust ja autonoomseid häireid: müdriaasi, pisaravooluhäiret, maosooletrakti- ja põietalitlushäiret. Kerner korraldas katseid, milles söötis halvaks läinud vorste loomadele ja tegi sarnaseid riskantseid katseid ka iseenda peal. Tema oli esimene, kes pakkus ühtlasi välja, et botulismitoksiini võib tulevikus kasu-

tada teatud närvisüsteemi ülierutusega patsientidel (1).

1895. aastal toimus Belgia väikeses linnas Ellezellesis arvukate ohvritega botulismipuhang, kus 34 peiekülalisel tekkisid botulismi sümptomid. Emile Pierre van Ermengemil (1851–1922) õnnestus surnute kudedest ja peielaual pakutud toidust isoleerida anaeroobne mikroorganism, mille ta nimetas *Bacillus botulinus*'eks, mis hiljem omakorda nimetati ümber *Clostridium botulinum*'iks (2).

Teise maailmasõja ajal tegelesid mitmed riigid aktiivselt bioloogiliste relvade arendamisega ja botulismitoksiin oli nendes uurimistöodes olulisel kohal. Edward J. Schantz (1908–2005) jätkas oma uurimistööd pärast sõda Wisconsinis, kus temaga võttis ühendust silmakirurg Alan B. Scott, kellega koos jõuti esimeste edukate katsetusteni botulismitoksiini kasutamisel strabismi raviks. Viimastel aastakümnetel on sellest eluohtlikku lihasehalvatust põhjustavast mürgist saanud tõhusaim ravim mitmete haiguste korral.

BOTULISMITOKSIINI TOIMEMECHANISM JA RETSEPTORID

Botulismitoksiin on koos oma lähedase sugulase teetanusetoksiiniga üks tugevamaid bioloogilisi mürke (3). Botulismitoksiini toimeks on virgatsaine vabanemise blokeerimine neuromuskulaarse sünapsi presünaptilisel membraanil. Botulismitoksiinil

Eesti Arst 2016;
95(3):171–178

Saabunud toimetusse:
31.12.2015
Avaldamiseks vastu võetud:
11.02.2016
Avaldatud internetis:
31.03.2016

¹ TÜ Kliinikumi närvikliinik

Kirjavahetajaautor:
Karin Rallmann
karin.rallmann@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
botulismitoksiin, Botox,
Dysport, düstoonia,
elektroneuromüograafia

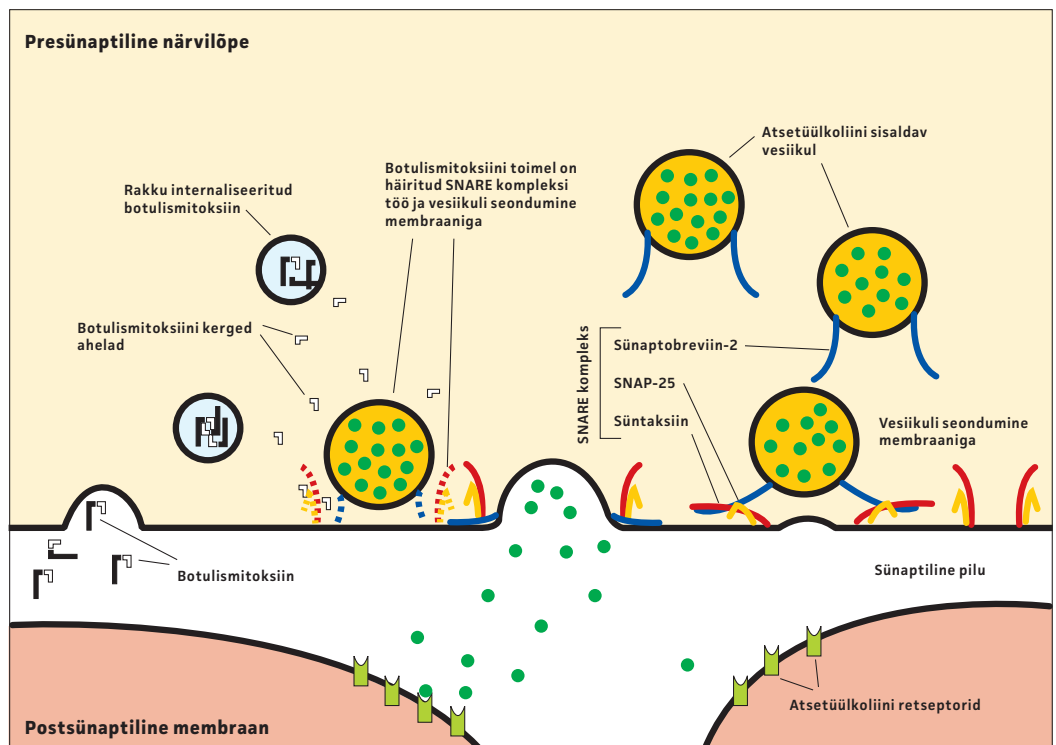
on eristatud 7 seroloogilist alatüüpi (A–G) ja selle suure molekulaariga (150 kDa) valk koosneb kolmest alaüksusest (L, H_N ja H_C), millel vahendusel toimub rakumembraaniga seostumine, endotsütoos ja kolinerilise ülekande blokeerimine (4). Toksiin seostub presünaptilise närvilõpmega ja internaliseeritakse pärast rakku sisenemist vesiikulis, kus see seondub N-etiülmaleimiidi suhtes tundliku lahustuva faktori seostusvalgu retseptori (SNARE) kompleksiga. See seostumine võimaldab toksiinil pärssida spetsiifiliste sihtvalkude (nagu sünaptoosoomiga seotud valk (SNAP-25), sünaptoobreviin-2, sünaptilise vesiikuli proteiin-2 (SV-2)) toimimist, mille tõttu on häiritud virgatsainet sisaldava vesiikuli seostumine presünaptilise membraaniga ja atsetüülkoliini vabanemine presünaptilisest närvilõpmest (5, 6) (vt joonis 1). Neuro-muskulaarse ülekande häire tulemuseks on lõtv lihasehalvatus.

Botulismitoksiini erinevad versioonid ja annustamise aspektid

C. botulinum on grampositiivne anaeroobne bakter, mille seitsmest neurotoksiini alatüübist on kliinilises kasutuses A- ja B-serotüüp. Nii Euroopas kui ka USAs on

kliinilises praktikas kasutusel 4 botulismitoksiini sisaldavat preparaati, millel on näidustus nii kaeladüstoonia, blefarospasmi, hüperhidroosi, kroonilise migreeni kui ka spastilisuse raviks (7). Erinevad toksiini sisaldavad ravimpreparaadid ei ole identsed ning seetõttu on oluline pöörata tähelepanu annustamise skeemidele, eriti ühelt ravimilt teisele üleminekul (8).

1. Onabotulismitoksiin A (Botox) aktiivseks neurotoksiiniks on A-tüübi botulismitoksiin, mis on kasutusel 75 riigis rohkem kui 20 erineval näidustusel. Kuni 85% kliinilises meditsiinis kasutatavast toksiinist on Botox. Ühtlasi on selle ravimivormiga tehtud kõige enam teadusuuringuid ning avaldatud selle kohta artikleid.
2. A-tüübi botulismitoksiini (Dysport) aktiivne neurotoksiin on A-tüübi botulismitoksiin. Kuigi tegemist on samuti toksiini A-serotüübiga, on erinevus Botoxist tingitud tootmisel kasutatavast erinevast toksiini puhastusmeetodist. Dyspordi ja Botoxi annustamise suhe varieerub 1 : 1 kuni 6 : 1, kasutatavaim valem on 3 : 1.
3. A-tüübi inkobotulismitoksiin (Xeomin) on samuti botulismitoksiini A-serotüüp.



SNARE – N-etiülmaleimiidi suhtes tundlik lahustuva faktori seostusvalgu retseptor; SNAP-25 – sünaptoosoomiga seotud valk

Joonis 1. Botulismitoksiini toime pre- ja postsünaptilisel membraanil.

Suhe Botoxiga on 1 : 1. A-tüübi inkobotulismitoksiini uuringutes on näidatud antikehade tekkimise riski süsteperioodi jooksul kõige vähem.

4. B-tüübi rimabotulismitoksiin (Myobloc, Neurobloc) on botulismitoksiini B-serotüübi baasil valmistatud ravim, mille kasutamisenäidustuseks on vaid kaeladüstoonia. Kosmeetilistel näidustustel kasutamisel on kirjeldatud, et toksiini toime algab kiiremini, kestab lühemat aega ning süstid on valulikud.

Eestis on registreeritud preparaadid Botox, Dysport, Xeomin, Neurobloc ja Vistabel (samuti A-tüübi onabotulismitoksiin), kasutusel pole neist vaid Neurobloc.

Kuigi erinevates uuringutes on kasutatud botulismitoksiini süstelahusena kombinatsioonis nii anesteetikumide, noradrenaliini kui ka albumiiniga, on soovitatav A-tüübi botulismitoksiini preparaate lahustada enne süstimist füsioloogilises lahuses (8). Ainsana on valmislahusena kättesaadav B-tüübi rimabotulismitoksiin. Toksiin säilib avatuna 2–8 °C juures kuni 24 tundi. Soovitatav on süstida mitte sagedamini kui 12 nädala järel (9). Pikaajalised uuringud on näidanud, et aja jooksul suurendatakse süstitava toksiini kogust oluliselt võrreldes algannustega ning see on seletatav ravi ettevaatliku alustamise ja haiguse progresseerumise käigus tekkiva suurema annuse vajadusega. Samuti on kirjeldatud pikemaajalise ravi jooksul paremat ja kestvamat ravitoimet (10).

TÜSISTUSED

Toksiini kõrvaltoimena tekkivat allergilist reaktsiooni, mis avaldub peamiselt nahalööbena, on kirjeldatud harva. Raskemad kõrvaltoimed on seotud suuremate raviannustega, sõltudes ka süstetehnikast. Sagedamini kirjeldatakse silma sõõrlihastes süstimisel süstepiirkonna punetust, turset ja valulikkust, harvem ptoosi ja diploopiat. Näo alaossa ja kaelalihastes süstimisel võib ebasoovitava toimena tekkida düsfaagia, düsartria ja miimiliste lihaste asümmeetria. Kõik kõrvaltoimed on mööduvad, kui ravimi toime väheneb (11).

Uuringutega on leitud kuni 20%-l botulismitoksiini saavatel düstoonia ja 5,9%-l spastilisusega patsientidel neutraliseerivate antikehade teket süstitava neurotoksiini vastu (12). Antikehad tekivad tavaliselt esimese nelja aasta jooksul süsteravi algusest ning on seotud suuremate raviannuste

ja sagedasemate süstekordade kasutamisega (8). Sekundaarse ravivastuse vähenemine või puudumine esineb kuni pooltel haigetel, kellel on leitud vastavad antikehad (12).

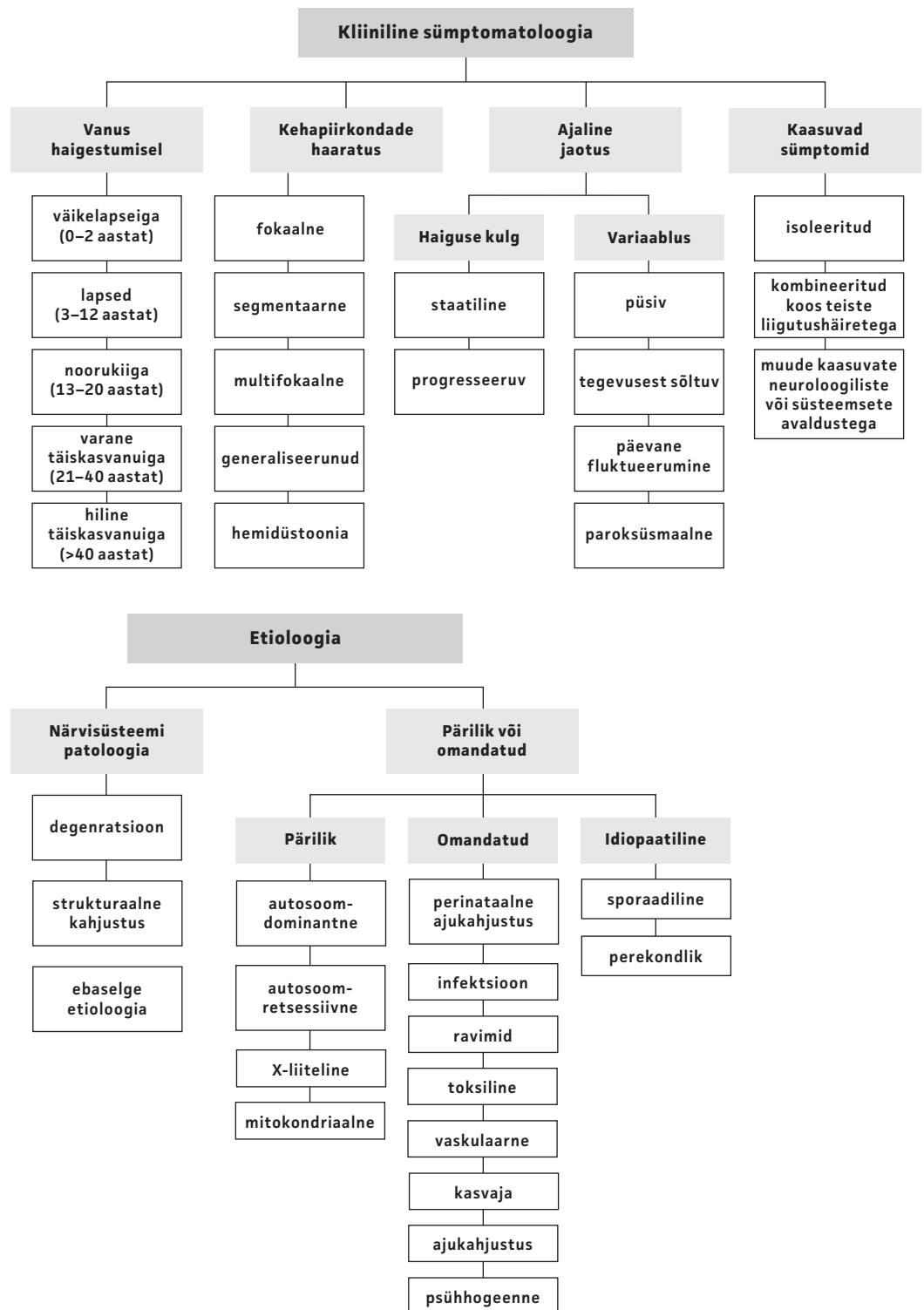
BOTULISMITOKSIINI KASUTAMISE KLIINILISED NÄIDUSTUSED

Botulismitoksiini kasutamine düstooniate raviks

Botulismitoksiini kasutusvaldkond meditsiinis on üsna lai. Üks sagedasemaid ravinäidustusi on düstoonia. Nüüdisaja teadmised düstooniate etioloogiast, geneetilistest seostest ja diagnostikast tingisid vajaduse haiguse uue definitsiooni ja klassifikatsiooni järele, mis võeti kasutusele 2013. aastal (13).

Düstooniat defineeritakse kui hüperkineetilist liigutushäiret, mida iseloomustab püsiv või vahelduv lihaste kontraktsioon, mis põhjustab ebanormaalseid, sageli korduvaid liigutusi või kehaasendeid või mõlemat korraga. Liigutused on tavaliselt stereotüüpse mustriga ja väänlevad. Kaasneda võib ka treemor. Uue definitsiooni eesmärk on eristada düstooniaid pseudodüstooniatest, mis väljenduvad samuti kliiniliselt ebanormaalsete liigutuste, kehaasendite või spasmidena. Klassifikatsiooni alusel jagatakse düstooniad kliinilise leiu ja etioloogia alusel. Uue klassifikatsiooni alajaotused on esitatud joonisel 2 (13, 14, 15).

Sõltuvalt vanusest düstooniate esmasümptomite tekkimisel eristatakse imikuea, lapsea, noorukiea, täiskasvanuea ja hilise täiskasvanuea algusega düstooniaid. Uues klassifikatsioonis on jäänud endiseks jaotus kehapiirkondade haaratuse alusel: 1) fokaalne – haaratud ainult üks kehapiirkond (blefarospasm, oromandibulaarne düstoonia, kaeladüstoonia, kõridüstoonia, kirjutuskramp); 2) segmentaarne – kahe või enama kehapiirkonna haaratus (Meige sündroom ehk kraniaalne düstoonia); 3) multifokaalne – kahe omavahel mitte-seotud või enama kehapiirkonna haaratus; 4) generaliseerunud – kehatüve ja veel vähemalt kahe piirkonna haaratus ning 5) hemidüstoonia – haaratud ühe kehapoole jäsemed (seotud sageli ajukahjustusega vastaspoelses ajupoolkeras). Generaliseerunud düstoonia puhul on haaratud kehatüvi ning kaks muud kehapiirkonda, kuid jala haaratust ei pea tingimata kaasnema. Isoleeritud düstoonia korral võib düstoonilise avaldusega kaasneda treemor, kombi-



Joonis 2. Düstooniade uus klassifikatsioon.

neeritud vormide korral esinevad teised liigutushäired, näiteks müokloonused või parkinsonism.

Etioloogia alusel jaotatakse düstooniad kahte suuremasse rühma: 1) düstooniad, millele kaasub närvisüsteemi haaratus (prog-

resseeruv või mitteprogresseeruv närvisüsteemi arenguanomaalia või omandatud kahjustus); ning 2) pärilikud ja omandatud düstooniad, mille põhjuseks võivad olla erinevad geenimutatsioonid; infektsioonid (viiruslikud entsefaliidid, subakuutne skle-

roseeriv panentsefaliit, HIV-infektsioon); ravimid (dopamiini agonistid, neuroleptikumid); toksiinid (mangaan, koobalt); pahaloomulised protsessid, ajutrauma ja neurokirurgilised protseduurid (13, 14).

Kaeladüstoonia ehk kõõrkael on kõige sagedasem düstoonia vorm. Kõõrkael võib avalduda düstooniana pea pöördega kas ette, taha, küljele või siis düstoonilise treemorina, põhjustades ülemäärast aktiivsust kindlates lihaserühmades (*m. sternocleidomastoideus*, *m. splenius capitis*, *m. obliquus capitis* jt), mille tõttu kaasneb kuni 70% patsientidel valusündroom kaelas (16). Düstoonia tüübi ja raskuse hindamiseks võib kasutada spetsiaalset skaalat – *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS) (17).

Üks tõhusamaid ning kättesaadavaimaid düstoonia ravivõimalusi on süsteravi botulismitoksiiniga. Esimene toksiooni positiivset toimet tõestanud uuring ilmus 1987. aastal (18). Botulismitoksiin põhjustab lihaspinge kahanemise, mis vähendab ebanormaalseid kehaasendeid, hüperkineese lihastes ning valu 70–85%-l patsientidest. Ravi tõhusus kaeladüstooniate korral sõltub süsteraviks õigesti valitud düstoonilistest lihastest, süstetehnikast ning sobivast raviannusest. Süstitavate lihaste valikul on oluline kaela asend, lihaspinge, lihaste hüpertroofia ja lihasevalu esinemine (16). Ülevaateuuringud on näidanud, et pikaajaline ravi ei vähenda üksnes sümptomeid, vaid muudab ka haiguse kulgu, vähendades näiteks kontraktuuride tekke riski (19).

Botulismitoksiinil on tõhus toime ka teiste fokaalsete düstooniate korral, nagu blefarospasm, oromandibulaarne düstoonia, kõridüstoonia ja kirjutuskramp. Sageli sõltub düstooniate ravi aga etioloogilisest tegurist. Wilsoni tõve korral on düstooniate ravis tõhusad tsink ning penitsillamiin, levodopast sõltuva düstoonia korral levodopa ning dopamiini agonistid. Positiivne tõestatud mõju on generaliseerunud düstoonia korral ka aju süvastimulatsioonil (*deep brain stimulation*, DBS), mille käigus mõjustatakse *globus pallidus*'e posterolateraalset osa (20, 21).

Botulismitoksiini kasutamine spastilisuse ravis

Kesknärvisüsteemi kahjustuse tulemusena tekkiv spastilisus võib põhjustada liigse lihastoonuse, millega kaasneb jäsemete moondunud asend ja mis omakorda võib

häirida liigutusi, põhjustada kontrakuure ja häirida oluliselt igapäevast toimetulekut. Botulismitoksiini süstimise abil on võimalik vähendada samaaegset antagonistlike lihaste kontraktsiooni, pidurdada spastilist düstooniat ning lihtsustada lihase venitamist ja pikendamist (22). Üla- ja/või alajäseme lihaste ravi botulismitoksiiniga võib märkimisväärselt parandada jäseme funktsiooni ja patsientide elukvaliteeti (23, 24). Seejuures peaks süstimisele spastilisuse raviks järgnema füsioteraapia (25). Mõnedel juhtudel võib spastilisus tulla hoopis kasuks, sest jäse toimib spastilisena paremini. Seetõttu tuleb mõnedel juhtudel kaaluda, kas spastilisuse vähendamine parandab inimese tegutsemisvõimet. Ravivõimalused ja eesmärgid tuleb seetõttu koostöös patsiendiga enne süstimiste alustamist põhjalikult läbi arutada (26).

Botulismitoksiin liigse higistamise ja süljevooluse ravis

Hüperhidroos ehk liigne higistamine on tervisehäire, mis märkimisväärselt halvendab elukvaliteeti. Häiriva hüperhidroosi raviks on võimalik kasutada botulismitoksiini süstimist nahaalusi. Seda eelkõige selle fokaalsete vormide korral, kui esineb aksillaarne, palmaarne, plantaarne või kraniofatsiaalne hüperhidroos (27). Tegemist on tõhusa ja ohutu ravimeetodiga, mille toime on kestvam kui toopilise (nahale määrimine) või kirurgilise ravi korral. Keskmise süsteravi toimeaeg 6–9 kuud on liigse higistamise levendamisel pikem kui düstooniate ravis, tuues kaasa elukvaliteedi märgatava paranemise (28).

Liigne süljevoolus ehk sialorröa mõjutab elustiili ja pärsib sotsiaalset suhtlust. Kuigi tõendus põhiseid uuringuid ei ole palju, on näidatud botulismitoksiini tõhusust liigse süljevooluse vähendamisel laste tserebraalparalüüsi, Parkinsoni tõve, amüotroofilise lateraalskleroosi jt neuroloogiliste haiguste korral (29, 30). Tavaliselt süstitakse botulismitoksiini nii parem- kui ka vasempoolsesse süljenäärmesse, kontrollides ultraheliuuringuga süstekohta. On kirjeldatud, et ravitoime kestab 3–9 kuud (31).

Botulismitoksiini kasutamine sulgurlihaste häirete ravis

Botulismitoksiini kasutatakse nii söögitoru-, põie- kui ka soolesulgurite hüperaktiivsuse ravis, sealhulgas põietühjendaja

ja -sulguri koostoimimise puudumise, põiesulguri spastilisuse, akalaasia (sulgurlihase lõtvumisvõimetus) ja anaalfissuuri korral (32). Hiljutises Cochrane'i võrdlevas ülevaates botulismitoksiini ja balloondilatatsiooni tulemuslikkuse kohta söögitoru akalaasia ravis järeldati, et balloondilatatsioon oli küll botulismitoksiinist mõnevõrra tõhusam, kuid sellega kaasnesid tüsistused ehk perforatsioon, mida botulismitoksiini kasutamisel ei esinenud (33). Sarnaselt on anaalfissuuri ravis leitud, et kuigi sfinkterotoomia on botulismitoksiiniga võrreldes tõhusam, on botulismitoksiini kasutamine ohutum ja põhjustab vähem roojapidamatuse teket (34). Lisaks kasutatakse botulismitoksiini neurogeense põiehäire ja kusepidamatuse korral (35). Senised uuringud botulismitoksiini tõhususe kohta erinevate urogenitaalsete sulguritega seotud häirete ravis on viidanud, et sellel raviviisil on vähe kõrvaltoimeid ja see on patsientide jaoks suhteliselt hästi talutav, kuid peamiseks takistuseks selle ravimeetodi tõendus põhiseks tunnistamisel on suurte ravimiuuringute puudumine (36). Toksiini pikemat, 6–9 kuud kestvate ravitoimet autonoomse närvisüsteemi neuronitesse hüperhidroosi ja põiehäire korral ei osata veel põhjendada (11).

Teised botulismitoksiini kasutamise näidustused

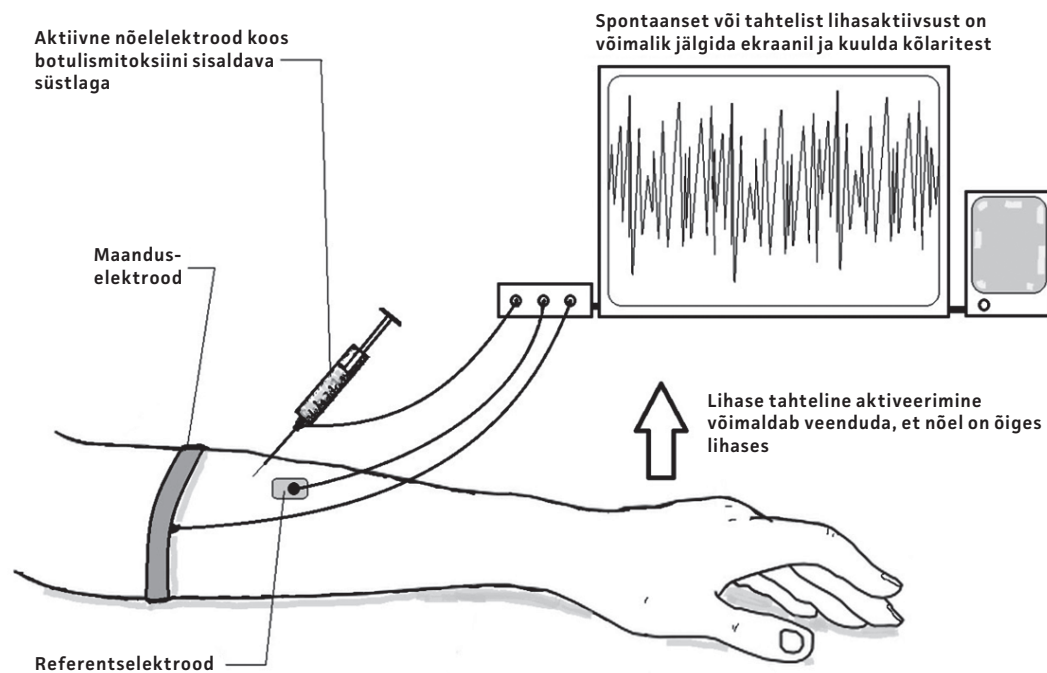
Botulismitoksiini kasutatakse lisaks düstooniate, spastilisuse ja sulgurlihaste häirete ravile ka kosmeetilistel näidustustel. Peamiselt teostatakse süsteid kulmu vahemiku ja silmakooa lateraalpiirkonna naha kortsude vähendamiseks. Ravimpreparaadina on kasutusel nii Botox kui ka Dysport. Näopiirkonna süsteraviks eelistatakse suurema kontsentratsiooniga ravimilahust, sest see põhjustab patsiendile vähem ebamugavust (8).

Uuringutega on tõestatud, et botulismitoksiinil on positiivne toime neuropaatilise ja postherpeetilise valu vähendamisel, samuti kolmiknärvineuralgia korral (11). Ravim on tõhus ka kroonilise lihasevalu ja diabeetilise neuropaatiaga kaasneva valu ravis (17, 37).

Mitmed uuringud on viidanud, et botulismitoksiin toimib kroonilise migreeni korral profülaktiliselt kas monoteerapiana (38) või kombinatsioonina muu medikamentoosse raviga (18).

SÜSTIMISE METOODIKA

Kõige kättesaadavam ja odavam, kuigi ebatäpsem võimalus botulismitoksiini süstimiseks on meetod, mille puhul toetatakse ainult lihaste anatoomiale ja kliinilise



Joonis 3. Elektroneuromüograafia kasutamine botulismitoksiin A süstimisel.

hindamise käigus saadud lihaste funktsionaalsele seisundile ja ei kasutata abiuurimismeetodeid (39). Uuringud on näidanud, et sellise meetodika tundlikkus on 35–59% ja spetsiifilisus umbes 75% (16).

Botulismitoksiini süstimine elektromüograafia kontrolli all

Elektromüograafia (EMG) rakendusi kasutatakse botulismitoksiini süstimise abivahendina veendumaks, et ravimit manustatakse ikka lihasesse, et seda tehakse õigesse lihasesse, ja teatud määral ka annuste modifitseerimiseks. Botulismitoksiini manustatakse sel juhul õõnsa monopolaarse nõoelektroodiga, mis on ühendatud EMG-aparaadiga (vt joonis 3). EMG abi võib ravimi manustamisel kasutada mitmel moel – jälgides lihasktiivsust rahuolekus (passiivne seire), lihaste tahtliku liigutamise foonil (aktiivne seire) või samal ajal sihtlihast nõoelektroodi kaudu stimuleerides (4).

EMG kasutamine botulismitoksiini manustamisel on praeguseni üsna vastuoluline teema (40, 41). Ameerika neuroloogiaakadeemia juhendis on märgitud, et kuigi EMG kasutamine õige lihase tuvastamiseks on kliiniliste anatoomiliste koordinaatide kasutamisega võrreldes „intuiitiivselt atraktiivne“ ja võib tunduda õigustatuna, puuduvad kliinilised uuringud selle eeliste väljatoomiseks (42). Enam kasutatud on EMG spasmodilise düsfoonia ja komplitseeritud fokaalsete düstooniade nagu tegevusdüstooniade korral ning vähem kaela- ja näopiirkonna düstooniade ravis.

Botulismitoksiini süstimine ultraheliaparaadi kontrolli all

Botulismitoksiini süsteraavi on võimalik teha ka ultraheli kontrolli all, et paremini eristada süstitavaid lihaseid ja teha sügavamal asetsevatesse lihasesse süsteid, mida ilma visuaalse kontrollita pole võimalik teha. Ultraheli kasutatakse edukalt nii kaela- ja tegevusdüstoonia kui ka spastilisuse korral (39, 43).

KOKKUVÕTTEKS

Botulismitoksiin on näide täpselt annustatud toksiini terapeutilisest kasutusest, kusjuures areng ajaloost tänapäevani on selle ohtliku mürgi ravinäidustusi märkimisväärselt laiendanud. Ravi botulismitoksiiniga võimaldab parandada funktsionaalset võimekust selliste krooniliste

liikumispuuet põhjustavate häirete korral nagu düstooniad ja spastilisus, aga vähetähtis pole ka elukvaliteedi parandamine sulgurlihaste häirete, ülemäärase süljevooluse või higistamise korral.

SUMMARY

Clinical application of Botulinum toxin

Karin Rallmann¹, Maarika Liik¹, Pille Taba¹

Botulinum toxin is the strongest biological toxin that may lead to lethal outcome through accidental use, as a result of flaccid paresis and ventilation insufficiency. Out of seven serotypes of Botulinum toxin, two are used for therapeutic purposes: first for strabism but at present the main indications are dystonias and spasticity. In recent years, the list of indications has expanded, including hyperhidrosis and sialorrhoea, sphincter disorders, and headache. Besides medical use, Botulinum toxin also has been used for cosmetic purposes. Despite its high toxicity, adverse events are infrequent. In Estonia, Botulinum toxin type A (Botox and Dysport) was introduced for treatment of dystonias 20 years ago; currently it is used for a broader range of indications, including spasticity as well as secretory and sphincter disorders.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm* 2008;115:559–65.
2. Erbguth FJ. Historical notes on botulism, Clostridium botulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Mov Disord* 2004;19:2–6.
3. Jahn R. Neuroscience. A neuronal receptor for botulinum toxin. *Science* 2006;312:540–1.
4. Lim EC, Seet RC. Use of botulinum toxin in the neurology clinic. *Nat Rev Neurol* 2010;6:624–36.
5. Lim EC, Seet RC. Botulinum toxin: description of injection techniques and examination of controversies surrounding toxin diffusion. *Acta Neurol Scand* 2008;117:73–84.
6. Dong M, Yeh F, Tepp WH, et al. SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science* 2006;312:592–6.
7. Dressler D. Botulinum toxin for treatment of dystonia. *Eur J Neurol* 2010;17 Suppl 1:88–96.
8. Trindade De Almeida AR, Secco LC, Carruthers A. Handling botulinum toxins: an updated literature review. *Dermatol Surg* 2011;37:1553–65.
9. Sampaio C, Costa J, Ferreira JJ. Clinical comparability of marketed formulations of botulinum toxin. *Mov Disord* 2004;19 Suppl 8:S129–36.
10. Ramirez-Castaneda J, Jankovic J. Long-term efficacy, safety, and side effect profile of botulinum toxin in dystonia: a 20-year follow-up. *Toxicon* 2014;90:344–8.
11. Walker TJ, Dayan SH. Comparison and overview of currently available neurotoxins. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7:31–9.
12. Fabbri M, Leodori G, Fernandes RM, ET et al. Neutralizing antibody and botulinum toxin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Neurotox Res* 2016;29:105–17.

¹ Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Karin Rallmann karin.rallmann@kliinikum.ee

Keywords: Botulinum toxin, Botox, Dysport, dystonia, electroneuromyography

13. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013;28:863–73.
14. Balint B, Bhatia KP. Dystonia: an update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neuro* 2014;27:468–76.
15. Albanese A, Lalli S. Update on dystonia. *Curr Opin Neurol* 2012;25:483–90.
16. Nijmeijer SW, Koelman JH, Kamphuis DJ, Tijssen MA. Muscle selection for treatment of cervical dystonia with botulinum toxin- a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:731–6.
17. Jost WH, Heftner H, Stenner A, Reichel G. Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy. *J Neural Transm* 2013;120:487–96.
18. Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. *Toxins* 2012;10:913–39.
19. Ferreira JJ, Colosimo C, Bhidayasiri R, Marti MJ, Maisonobe P, Om S. Factors influencing secondary non-response to botulinum toxin type A injections in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:111–5.
20. Skogseid IM. Dystonia--new advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. *Acta Neurol Scand Suppl* 2014;198:13–9.
21. Tagliati M, Krack P, Volkman J, et al. Long-Term management of DBS in dystonia: response to stimulation, adverse events, battery changes, and special considerations. *Mov Disord* 2011;26 Suppl 1:S54–62.
22. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, et al. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70:1691–8.
23. Shaw L, Rodgers H. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke. *Expert Rev Neurother* 2009;9:1713–25.
24. Lukban MB, Rosales RL, Dressler D. Effectiveness of botulinum toxin A for upper and lower limb spasticity in children with cerebral palsy: a summary of evidence. *J Neural Transm* 2009;116:319–31.
25. Chang CL, Munin MC, Skidmore ER, Niyonkuru C, Huber LM, Weber DJ. Effect of baseline spastic hemiparesis on recovery of upper-limb function following botulinum toxin type A injections and postinjection therapy. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:1462–8.
26. Nair KP, Marsden J. The management of spasticity in adults. *BMJ* 2014;349:g4737.
27. Stashak AB, Brewer JD. Management of hyperhidrosis. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2014;7:285–99.
28. Doft MA, Hardy KL, Ascherman JA. Treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin. *Aesthet Surg J* 2012;32:238–44.
29. Rodwell K, Edwards P, Ware RS, Boyd R. Salivary gland botulinum toxin injections for drooling in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disability: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2012;54:977–87.
30. Naumann M, Dressler D, Hallett M, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of secretory disorders. *Toxicon* 2013;67:141–52.
31. Chan KH, Liang C, Wilson P, Higgins D, Allen GC. Long-term safety and efficacy data on botulinum toxin type A: an injection for sialorrhea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:134–8.
32. Jost WH. Other indications of botulinum toxin therapy. *Eur J Neurol* 2006;13:65–9.
33. Leyden JE, Moss AC, MacMathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD005046.
34. Chen HL, Woo XB, Wang HS, et al. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a meta-analysis of randomized control trials. *Tech Coloproctol* 2014;18:693–8.
35. Walker HW, Lee MY, Bahroo LB, Hedera P, Charles D. Botulinum toxin injection techniques for the management of adult spasticity. *PM R* 2015;7:417–27.
36. Chung E. Botulinum toxin in urology: a review of clinical potential in the treatment of urologic and sexual conditions. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15:95–102.
37. Lakhani SE, Velasco DN, Tepper D. Botulinum toxin-a for painful diabetic neuropathy: a meta-analysis. *Pain Med* 2015;16:1773–80.
38. Grazi L, Usai S. Botulinum toxin A: a new option for treatment of chronic migraine with medication overuse. *Neurol Sci* 2014;35:37–9.
39. Schramm A, Bäumer T, Fietzek U, Heitmann S, Walter U, Jost WH. Relevance of sonography for botulinum toxin treatment of cervical dystonia: an expert statement. *J Neural Transm* 2015;122:1457–63.
40. Barbano RL. Needle EMG guidance for injection of botulinum toxin. Needle EMG guidance is useful. *Muscle Nerve* 2001;24:1567–8.
41. Jankovic J. Needle EMG guidance for injection of botulinum toxin. Needle EMG guidance is rarely required. *Muscle Nerve* 2001;24:1568–70.
42. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70:1699–706.
43. Walter U, Dressler D. Ultrasound-guided botulinum toxin injections in neurology: technique, indications and future perspectives. *Expert Rev Neurother* 2014;14:923–36.

Kanepitarvitajatel on suurem risk hakata tarbima ka alkoholi ja teisi meelemürke

USAs on paljudes osariikides kanepi kasutamine legaliseeritud ja seda ei peeta tervist ohustavaks harjumuseks. Äsja avaldatud uurimuses püüti välja selgitada, kas kanepi kasutamine suurendab psüühikahäirete kujunemise riski täiskasvanutel.

Küsitleti kokku 34 653 üle 18aastast isikut, mis moodustab

statistiliselt selle populatsiooni valimi. Kolmeaastase jälgimisperiodi vältel ilmnes, et kanepikasutajatel on suurem risk saada kanepi, alkoholi, nikotiini või mõne muu meelemürgi sõltlaseks võrreldes isikutega, kes kanepit ei tarvita. Samas ei olnud kanepikasutajatel depressiooni või ärevushäirete kujunemise risk suurem.

Ka Eestis arutletakse võimaluse üle legaliseerida kanepi kasutamine. Käsitletud uuringu ja

teiste samateemaliste uuringute tulemused viitavad sellele, et kanepi regulaarne kasutamine ei ole sugugi ohutu, kuna võib endaga kaasa tuua tõsiseid sõltuvushäireid.

REFEREERITUD

Blanco C, Hasin DS, Wall MM, et al. Cannabis use and risk of psychiatric disorders: prospective evidence from a US National Longitudinal Study. *JAMA Psychiatr* published online February 17, 2016. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.32229.

LÜHIDALT