



## Poprawa funkcjonalna po podaniu toksyny botulinowej typu A u chorych z mózgowym porażeniem dziecięcym

*Functional gains after injections of botulinum toxin type A  
in cerebral palsy patients*

JAROSŁAW SŁAWEK<sup>1</sup>, LILIANA KLIMONT<sup>2</sup>

- Z: 1. Oddziału Neurochirurgii Czynnościowej i Chorób Układu Pozapiramidowego  
Kliniki Neurochirurgii Akademii Medycznej w Gdańsku  
2. Ośrodka Wczesnej Interwencji w Gdańsku

**STRESZCZENIE.** *Cel.* Przedstawienie informacji na temat leczenia toksyną botulinową typu A (BTX-A) w mózgowym porażeniu dziecięcym. **Poglądy.** BTX-A jest obecnie stosowana szeroko w leczeniu spastyczności związanej z mózgowym porażeniem dziecięcym (MPD). Jest to metoda zarejestrowana w większości krajów europejskich i w Australii. Przed rokiem 2001 opublikowano 156 badań na temat użyteczności i bezpieczeństwa BTX w MPD. Jednak jest tylko kilka badań zawierających informację o krótko i długo terminowej poprawie czynnościowej po zastosowaniu BTX. Ostatnio opublikowane prace sugerują, że – pomijając przejściowy wpływ na napięcie mięśniowe lub zakres ruchów biernych – BTX poprawia u pacjentów z MPD rokowanie dotyczące poprawy funkcjonalnej. BTX-a wydaje się specjalnie użyteczna u małych dzieci (2–6 lat) z miejscową spastycznością łagodnym lub średnim nasileniu, bez utrwalonych przykurczów.

**SUMMARY.** *Aim.* To present basic data on botulinum toxin type A (BTX-A) in the treatment of cerebral palsy. **Review.** BTX-A is nowadays a widely used treatment for spasticity due to cerebral palsy (CP). It is a registered therapy in the majority of European countries and Australia. Before the year 2001 156 studies were published on its usefulness and safety in CP. Nevertheless, there are only few studies regarding the short and long-term functional gains following BTX-A therapy. Recently published data suggest that BTX-A may trigger and produce a better functional outcome in CP patients, despite its transitory effect on muscle tone or passive range of motions. BTX-A seems to be especially useful in younger children (2–6 years old) with mild/moderate focal spasticity, without fixed contractures.

---

**Słowa kluczowe:** spastyczność / toksyna botulinowa  
**Key words:** spasticity / botulinum toxin

---

Pierwsze próby zastosowania toksyny botulinowej typu A (BTX-A) w leczeniu spastyczności w przebiegu mózgowego porażenia dziecięcego (MPD) miały miejsce na początku lat dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia. Pierwsze prace [1, 2] pochodzące odpowiednio z roku 1992 i 1994 wykazały, że miejscowe podanie BTX-A do spastycz-

nych mięśni powoduje ich rozluźnienie i, co istotne, leczenie to jest bezpieczne. Stało się to powodem znacznego zainteresowania zarówno klinicystów, jak i badaczy oraz zaowocowało znaczną liczbą publikacji, które potwierdziły wartość metody. W Polsce lek stosowany jest od połowy lat dziewięćdziesiątych, a pierwsza publikacja pochodzi

z roku 1997 [3, 4]. W tym także roku BTX-A został po raz pierwszy oficjalnie zarejestrowany w Irlandii, a obecnie także w większości krajów Europy i w Australii. W 2000 r. ukazał się w piśmie *Gait & Posture* [5] artykuł przedstawiający stanowisko grupy ekspertów (neurologów, ortopedów, fizjoterapeutów), podsumowujący doświadczenia 10 lat stosowania BTX-A. Do roku 2001 opublikowano 156 doniesień na temat zastosowania BTX-A u dzieci z MPD, w tym 10 prac randomizowanych, kontrolowanych placebo. Wyniki większości prac potwierdzają, że podanie BTX-A skutecznie obniża napięcie mięśniowe, zwiększa zakres ruchów biernych w stawach, poprawia wzorzec chodu. Jednakże niewiele jest ciągle publikacji dotyczących poprawy funkcji złożonych, np. takich, jakie bada skala tzw. dużej motoryki (*gross motor function measure* – GMFM). Szczególnie interesujące wydają się być badania wpływu powtarzanych iniekcji BTX-A na długofalowy rozwój ruchowy dzieci z MPD.

## CELE LECZENIA BTX-A W MPD

Cele leczenia w MPD można podzielić na:

- krótkofalowe (obniżenie napięcia mięśni, poprawa zakresu ruchów biernych i czynnych, chodu) oraz na
- długofalowe (poprawa rozwoju ruchowego i złożonych funkcji ruchowych, wpływ na wzrost mięśni).

Mięsień spastyczny, z utrudnionym rozciąganiem, które jest silnym bodźcem do jego wzrostu, nie rozwija się prawidłowo (często widoczny jest jego zanik). Dysproporcja między wzrostem mięśni i kości doprowadza z czasem do deformacji stawowych i wtórnego pogorszenia funkcji. Ziv i wsp. [6] w modelu zwierzęcym udowodnili, że iniekcje BTX-A powodują poprawę wzrostu masy mięśniowej. Stwarza to nadzieję na prawidłowy rozwój mięśni także u dzieci, o ile leczenie rozpoczęte jest szybko (np. ok. 2 roku życia). Prawidłowy rozwój mięśni, propor-

cjonalny do układu kostnego, ochrona przed rozwojem trwałych przykurczów oraz wpływ BTX-A na łuki odruchowe i system sprzężeń zwrotnych w układzie nerwowym mogą przyczyniać się do przyspieszenia i poprawy rozwoju złożonych funkcji ruchowych u chorych z MPD. Celem leczenia może być także ochrona stawu biodrowego przed zwicnięciem, czasowa symulacja skutków zabiegu, pozwalająca w sposób przybliżony przewidzieć jego skutki oraz ochrona przed bólem w okresie okołoperacyjnym [7].

## KRYTERIA DOBORU PACJENTÓW DO LECZENIA BTX-A

Warunkiem skuteczności leczenia jest odpowiedni dobór pacjentów [5]. Najlepsze wyniki można osiągnąć: u dzieci młodszych (2–6 rok życia), bez obecności utrwalonych przykurczów, z niewielką lub umiarkowaną spastycznością o charakterze ogniskowym, systematycznie rehabilitowanych. Przed leczeniem należy ustalić jasne i precyzyjne cele leczenia. Wydaje się, że poza szczególnymi przypadkami, leczenie BTX-A powinno zmierzać do osiągnięcia poprawy funkcjonalnej, dlatego selekcja chorych do podawania BTX-A powinna być staranna i oparta na realistycznie określonych możliwościach leczenia. Starszy wiek chorych, brak poprawy po kolejnych iniekcjach BTX-A, obecność utrwalonych przykurczów, uogólniony charakter spastyczności, powinny skłaniać do rozważenia innej metody leczenia, jak np. leczenie operacyjne czy implantacja pompy baklofenowej.

## POPRAWA FUNKCJONALNA PO BTX-A W WYBRANYCH PRACACH

Niewiele jest jak dotąd prac przedstawiających poprawę funkcjonalną (funkcje złożone, mierzone zwykle skalą GMFM) i efekty długofalowego, regularnego podawa-

nia BTX-A na rozwój ruchowy i przebieg choroby u dzieci z MPD. W badaniu własnym, w grupie 14 dzieci z MPD (obustronne porażenie kurczowe, 2–6 rok życia) obserwowano efekty podawania BTX-A po 3 ( $n = 14$ ) i 6 ( $n = 9$ ) miesiącach. Do oceny złożonych funkcji ruchowych używano skali GMFM w zakresie stania i chodzenia (D i E) i skali PRS (*Physician's Rating Scale*), rejestrując wyniki na taśmie video. Jednocześnie oceniano także stopień napięcia mięśniowego w zmodyfikowanej skali Ashwortha oraz goniometrycznie zakres ruchów biernych w stawach skokowych, a także zakres ruchów czynnych (skala *Selective Motor Control*). Po 1 i 3 miesiącach od podania Dysportu (stała dawka 30 j/kg) do mięśni trójgłowych łydki i w niektórych przypadkach także zginaczy stawu kolanowego, obserwowano znamienne statystycznie poprawę w zakresie napięcia mięśniowego, zakresu ruchów biernych i czynnych, a także w zakresie funkcji złożonych (GMFM-D i E). Co ciekawe, mimo wyczerpywania się efektu podania leku (po-

gorszenie w skali Ashwortha i w zakresie ruchów biernych w stawie skokowym, chociaż nie do punktu wyjścia) po 3 miesiącach w skali GMFM obserwowano stały wzrost liczby punktów (średnio 7,73%). Oznaczać to może, że mimo wyczerpywania się działania BTX-A, co jest skutkiem reinerwacji, podawanie BTX-A zapoczątkowuje proces poprawy rozwoju ruchowego dziecka, pozwalając mu w okresie kilku miesięcy od podania leku rozwinąć nowe umiejętności. Ten stopień poprawy w skali GMFM był jeszcze większy w grupie 9 dzieci obserwowanych przez 6 miesięcy i wyniósł 11,3% (tabl)

Podobne efekty obserwowali inni autorzy [8, 9]. Ubghi i wsp. [10] obserwowali efekty podania BTX-A w porównaniu do placebo. Ogólny średni wynik poprawy po 3 miesiącach w skali GMFM wyniósł w grupie leczonej 9,7%, a w grupie placebo 7% i różnica była statystycznie znamienne. Porównanie różnic w zakresie stania i chodzenia/biegania (GMFM D i E) wykazało jeszcze większe różnice na korzyść leczenia BTX-A (GMFM-D:

Tablica. Poprawa funkcjonalna po podaniu BTX-A u dzieci z MPD w wybranych pracach

Autor	Liczba chorych	Postać MPD	Preparat BTX-A i dawka	Wiek (lata)	Czas badania	Poprawa (GMFM)
Flett i wsp. 1999	10	Spastyczność w obrębie stawu skokowego	BOTOX 4–8 j/kg	2–8	6 miesięcy	7%
Ubghi i wsp. 2000	40	Obustronne porażenie kurczowe i niedowład połowiczny	DYSPORT 25 j/kg 15 j/kg	2–16	3 miesiące	9,7%
Love i wsp. 2001	12	Niedowład połowiczny	BOTOX 2,8–7,3 j/kg	3–13	6 miesięcy	5%*
Lindner i wsp. 2001	25	Obustronny niedowład połowiczny, obustronne porażenie kurczowe, niedowład połowiczny	BOTOX 12 j/kg DYSPORT 30j/kg	1,5–15,5	12 miesięcy	6%
Sławek i Klimont 2003	14	Obustronne porażenie kurczowe	DYSPORT 30 j/kg	2–6	3 miesiące ( $n=14$ ) 6 miesięcy ( $n=9$ )	7,73% 11,3%

\* W badaniu tym oceniano różnicę w skali GMFM w stosunku do grupy ( $n = 12$ ) chorych badanych, ale nie ostrzykiwanych BTX-A w okresie obserwacji (6 miesięcy)

85,9% vs 71,8% i GMFM-E: 69,4% vs 54,2%). W grupie chorych Lindner i wsp. [8] poprawa ta korelowała szczególnie z młodszym wiekiem chorych i umiarkowanym stopniem dysfunkcji. Młodszy wiek i niewielki/umiarkowany stopień uszkodzenia są też czynnikami prognostycznymi długiej poprawy po pojedynczej dawce BTX-A. Boyd & Graham [11] obserwowali u takich chorych po pojedynczej dawce leku, poprawę trwającą nawet 18 miesięcy. Efekt poprawy funkcjonalnej i przedłużonego działania BTX-A próbuje się tłumaczyć: biomechaniczną przebudową mięśnia po podaniu BTX-A [11], plastycznością układu nerwowego i zdolnością do wykształcenia nowych funkcji w warunkach zbliżonych do fizjologicznych po podaniu BTX-A [12], lub też wydłużeniem czasu (okres po podaniu BTX-A) na przywrócenie równowagi mięśniowej między mięśniami antagonistycznymi [9]. Podobne do podawania BTX-A efekty można uzyskać stosując unieruchomienie (*fixed plaster casting*). Flett i wsp. [13] uzyskali tą metodą poprawę w skali GMFM o 7%, identycznie do stopnia poprawy po podaniu BTX-A. Podobny efekt poprawy w grupie 38 chorych uzyskał po 24 miesięcznej obserwacji McLaughlin i wsp. [14], stosując selektywną tylną rizotomię (*selective dorsal rhizotomy*) w połączeniu z fizjoterapią i porównując wyniki w tej grupie do grupy z samą fizjoterapią. Co ciekawe, efekty były zbliżone (poprawa po samej fizjoterapii 7,2%, po SDR z fizjoterapią 7%). Oczywiście leczenie BTX-A wydaje się droższe, ale było obciążone mniejszą liczbą komplikacji niż unieruchomienie, stwarzając także większy komfort w życiu codziennym chorych. Również zabieg SDR jak widać nie jest skuteczniejszy od rehabilitacji czy też podawania BTX-A, a ryzyko powikłań i koszty są znacznie wyższe.

Ocena wpływu BTX-A na rozwój ruchowy wymaga dalszych badań. Konieczne jest porównanie z grupą otrzymującą placebo, ujednoczenie grup chorych pod względem postaci i ciężkości MPD, stosowanie podob-

nych dawek leku, zbliżonych schematów rehabilitacji i dłuższych okresów obserwacji.

## PIŚMIENNICTWO

1. Cosgrove AP, Graham HK. Botulinum toxin A in the management of spasticity with cerebral palsy. *Br J Surg* 1992; 74B: 135.
2. Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum – A toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial. *J Paediatr Orthop* 1994; 14: 299.
3. Sławek J, Maciąg-Tymecka I. Leczenie spastyczności u chorych z mózgowym porażeniem dziecięcym za pomocą miejscowych wstrzyknięć toksyny botulinowej A. *Ped Pol* 1997; 8: 733–7.
4. Sławek J, Klimont L. Functional improvement in cerebral palsy patients treated with botulinum toxin A injections – preliminary results. *Eur J Neurol* 2003; 10: 313–7.
5. Graham HK, Aoki KR, Autti-Ramo I, Boyd RN, i wsp. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait & Posture* 2000; 11: 67.
6. Ziv I, Blackburn N, Rang M, Koreska J. Muscle growth in normal and a spastic mice. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26: 94. *Neurol* 1984; 26: 96–9.
7. Cosgrove AP, Corry IS, Graham HK. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 386.
8. Lindner M, Schindler G, Michaelis U, Stein S, Kirschner J, Mall V, Berweck S, Korinthenberg R, Heinen F. Medium-term functional benefits in children with cerebral palsy treated with botulinum toxin type A: 1-year follow-up using gross motor function measure. *Eur J Neurol* 2001; 8 (supl 5): 120–6.
9. Love SC, Valentine JP, Blair EM, Price CJ, Cole JH, Chauvel PJ. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2001; supl 5: 50–8.
10. Ubghi T, Bhakta BB, Ives HL, Allgar V, Rousounis SH. Randomized double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2000; 83: 481.

11. Boyd R, Graham HK. Botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy: indications and outcome. *Eur J Neurol* 1997; 4 (supl 2): 15.
12. Scrutton D, Rosenbaum PL. Locomotor development in children with cerebral palsy. W: Connolly KJ, Forssberg H, red. *Neurophysiology and Neuropsychology of Motor Development*. London: MacKeith Press; 1997: 101.
13. Flett PJ, Stern LM, Waddy H, Connell TM, Seeger JD, Gibson SK. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 71.
14. McLaughlin JF, Bjornson KF, Astley SJ. selective dorsal rhizotomy: efficacy and safety in an investor-masked randomized clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 220.

*Adres: Dr Jarosław Sławek, Oddział Neurochirurgii Czynnościowej i Chorób Układu Pozapiramidowego  
Kliniki Neurochirurgii Akademii Medycznej,  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel./fax: (58) 3455888, e-mail: jaroslawek@amg.gda.pl*