

# **Botulinumtoksiinihoidon teho ja haittavaikutukset**

Syventävien opintojen kirjoitelma

Helsingin yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta

23.11.1999

Tuomas Rosberg

Ohjaaja Seppo Kaakkola,

Neuroklinikka

# Sisällys

Tiivistelmä .....	1
Johdanto .....	1
Terapeuttinen botulinumtoksiinin käyttö .....	1
Rakenne ja vaikutusmekanismi .....	2
Käyttöaiheet kirjallisuudessa .....	3
Fokaaliset dystoniat .....	4
Segmentaalinen ja yleistynyt dystonia .....	7
Hemifakiaalispasmi .....	7
Spastisuus .....	8
Muut indikaatiot .....	8
Annostus .....	9
Haittavaikutukset .....	10
Aineisto ja menetelmät .....	13
Potilaiden ja hoitojen määrät .....	13
Menetelmät .....	13
Tulosten esittäminen .....	15
Tutkimuksen piiriin kuuluminen .....	15
Tulokset .....	16
Demografiset tekijät .....	16
Annokset .....	16
Vastearvion tarkistaminen .....	16
Vaste koko aineistossa ja eri diagnoosiryhmissä .....	17
Annoksen ja vasteen riippuvuus .....	17
Elektromyografian käyttö .....	18
Haittavaikutukset .....	18
Pohdinta .....	21
Lähteet .....	23

## **Tiivistelmä**

Kyseessä on havainnoiva, retrospektiivinen tutkimus 231:n potilaan vasteesta botulinumtoksiini A (btx A) -pistoshoitoon ja haittavaikutusten esiintyvyydestä eri indikaatioilla. Lisäksi tarkastellaan annostusta, käyntien määrää ja väliaikaa btx A -hoidossa. Tärkein tulos on havainto haittavaikutusten epätasaisesta jakautumisesta. Käden dystonioiden hoitokäynneistä 39 %:iin liittyi sairaskertomukseen kirjattu haittavaikutus. Blefarospasmin ja Meigen oireyhtymän ryhmässä haittavaikutuksia kirjattiin 14 %:ssa, hemifakiaalispasmissa 9 %:ssa, kervikaalisessa dystoniassa 4 %:ssa ja muissa indikaatioissa 3 %:ssa käynneistä. Tuloksia hoidon vaikuttavuudesta ei voi yleistää johtuen menetelmällisistä puutteista.

## **Johdanto**

### **Terapeuttinen botulinumtoksiinin käyttö**

Ensimmäinen botulinumtoksiini A:n (btx A) käyttöaihe oli karsastuksen hoito injektioilla silmänliikuttajalihaksiin (1). Clostridium botulinum -bakteerin tuottama potentti neurotoksiini annostellaan lihakseen, jolloin se heikkenee ja surkastuu väliaikaisesti (2). Btx A:n terapeuttinen käyttö on sittemmin laajentunut luurankolihasien hyperaktiiviteettitilojen, pääasiassa dystonisten liikehäiriöiden hoitoon (3).

Annosteltavat btx A -määrät ovat nanogrammaluokkaa. Annosta mitataan biologisen aktiivisuuden mukaan hiiriyksiköissä (mouse units, MU). Yksi hiiriyksikkö on Swiss-Webster-kannan 18–20 g naarashiirten intraperitoneaalinen, puolet koe-eläimistä tappava annos (LD50). Valmisteiden toksisuutta on tutkittu myös apinoilla, joilla LD50 on luokkaa 40 MU/kg. (4) Hoitoannoksilla ei ole vaaraa systeemisestä myrkytystilasta, botulismista (5).

## Rakenne ja vaikutusmekanismi

Botulinumneurotoksiineja erotetaan seitsemän serotyypin, joita merkitään kirjaimilla A:sta G:hen. Toksiineja tuottavat Clostridium-suvun bakteerit, joista maaperässä yleinen Clostridium botulinum on valjastettu tuottamaan toksiinia lääketieteelliseen käyttöön. (6) Btx A -molekyylillä on n. 150 kD painoinen, kahden peptidiketjun muodostama proteiini (7).

Kaikki serotyypit estävät asetyylikoliinin vapautumista ääreishermpäpäätteistä ja aiheuttavat velttohalvauksen (8). Ne estävät kalsiumin sisäänvirtauksen laukaiseman asetyylikoliinin vapautumisen solunsisäisistä vesikkeleistä (6), hajottamalla vesikkelien eksosytoosissa välttämättömiä proteiineja (7). Asetyylikoliinin vapautumisen esto on palautumaton, mutta lihaksen toiminta palautuu kuitenkin viikoissa – kuukausissa aksonien kasvattaessa uusia motorisia päätelevyjä (2). Hyvin pientenkin pitoisuuksien halvaannuttavan vaikutuksen selittää H-ketjun sitoutuminen motorisen hermopäätteen reseptoriin. L-ketju siirtyy solun sisään ja toimii proteolyttisena entsyyminä solulimassa. (7)

Eri serotyypeillä on eri kohdeproteiinit. Btx A hajottaa SNAP-25 (synaptosomal associated protein of 25 kD) -proteiinin presynaptisessa solukalvossa estäen vesikkelien fuusion solukalvoon ja näin asetyylikoliinin eksosytoosin. (9)

Toksiini vaikuttaa voimakkaimmin aktivoituneisiin motorisiin päätelevyihin. Tämä selittää tahdonalaisesti toimivien hermopäätteiden toimintakyvyn kohtalaisen säilymisen oireilevien, jatkuvasti aktivoituvien estyessä (10).

Vaikka injektio annetaan paikallisesti, mitattavia btx A -pitoisuuksia on koeläimillä todettu keskushermostosta. Btx A tai jokin sen osa siirtyy keskushermostoon retrogradisella aksonikuljetuksella. (6) Käytännössä haittavaikutuksia seuraa toksiinin levitessä paikallisesti viereisiin lihaksiin tai kohdelihaksen liiallisesta heikkenemisestä (11).

## Käyttöaiheet kirjallisuudessa

Mahdollisten indikaatioiden lista on laajentunut nopeasti, mutta yleisesti botulinumtoksiini-injektioita pidetään ensisijaishoitona fokaalisissa dystonioissa (12).

Dystonia on neurologinen oire, jolle on tyypillistä tahdosta riippumaton, jatkuva tai spasmodinen (kouristuksenomainen), samanlaisena toistuva lihastoiminta, joka aiheuttaa pakkoliikkeitä tai -asentoja. Dystonia voi affisoida mitä tahansa luurankolihasta, ja sen jakautuminen voi olla fokaalista, segmentaalista, unilateraalista tai yleistynyttä. Yleensä dystonia ilmaantuu ensin fokaalisena yksittäiseen ruumiinosaan, esim. silmäluomeen, ja saattaa siitä levitä viereiseen ruumiinosaan, esim. kasvo- lihaksiin, segmentaaliseksi dystoniaksi. Etenkin lapsuusiässä alkava dystonia voi levitä useisiin lihasryhmiin eri puolilla kehoa. Tällaista muotoa kutsutaan yleistyneeksi dystoniaksi. Unilateraalista, vain toiseen ruumiinpuoliskoon rajoittunutta dystoniaa kutsutaan hemidystoniaksi. (13)

Etiologian mukaan dystoniatilat jaetaan primaarisiin eli idiopaattisiin ja sekundaarisiin eli symptomaattisiin. Primaariset jaetaan edelleen sporadisiin ja hereditaarisiin. Yleisin primaarisen dystonian muoto on aikuisiällä alkava, sporadinen, fokaalinen dystonia, esim. blefarospasmi. (14) Useimmiten dystonian syy on tuntematon. Sporadista muotoakin potevien suvussa tavataan essentiaalia vapinaa ja muita fokaalisia dystonioita muuta väestöä useammin. Aiemmin dystoniaa pidettiin hysteerisenä sairautena. Psykiatrinen hoito lääkkein, psykoterapian tai käyttäytymisterapian avulla ei kuitenkaan muuta taudin kulkua. (2)

Dystonian tyypillisiin löydöksiin kuuluvat elektromyografialla todettavissa oleva vastavaikuttajalihasten pitkittynyt, yhtäaikainen supistuminen (15) ja liikekäskyn leviäminen muihinkin kuin kyseisestä liikkeestä vastaaviin lihaksiin (16). Blefarospasmissa on havaittu hermojohtumisen tutkimuksilla räpytysheijasteen yliärtyvyys (2).

Korkeintaan neljäsosassa tapauksista voidaan todeta dystonian aiheuttanut tila tai tekijä (16). Sekundaarisesti dystonia voi seurata Wilsonin taudista, neurodegeneratiivisista sairauksista, myrkyistä, erilaisista aivoleesioista (trauma, aivohalvaus, tuumori tai muu kontralateraalista tyvitumakkeita vahingoittava tilanne) ja sivuvaikutuksena sekä dopaminergisistä että antidopaminergisistä lääkkeistä (neuroleptien aiheuttama tardiivi dystonia). Osassa tapauksissa dystonian on todennäköisesti laukaissut perifeerinen trauma. (17) Sekundaarisissa dystonioissa taustalla olevan syyn selvitys ja hoito ovat ensisijaisia. Keinoja ovat esim. neuroleptien vähittäinen lopetus tardiivia dystoniaa epäiltäessä, Wilsonin taudin seulonta seerumin keruloplasmiinimäärityksellä tai Parkinsonin taudin diagnostiikka (14).

#### Fokaaliset dystoniat

*Torticollis* l. kierokaula on kervikaalisen dystonian yleisin esiintymismuoto. Sen kuvaan kuuluvat tahattomat pään liikkeet tai kiertynyt pakkoasento. Kervikaalinen dystonia voi ilmetä myös symmetrisenä kramppina päännökökkääjälihaksissa (*antecollis*) tai niskalihaksissa (*retrocollis*). Oireeseen liittyy muita dystonioita useammin kipua. (18)

Eräessä tutkimuksessa btx A -hoitoa saavat potilaat arvioivat oireensa vaikeutta asteikolla 0–4. Lisäksi tutkimuksessa arvioitiin hoitovasteen viivettä injektiosta, maksimaalista vastetta asteikolla 0–4, maksimaalisen vasteen kestoa ja vasteen kokonaiskestoa. Maksimaalisesta vasteesta vähennettiin pisteitä komplikaatioiden ilmaantuessa. 71 % kaikkiaan 205 potilaasta hyötyi huomattavasti hoidosta, ja kivuliaista potilaista 76 % raportoi kipujen helpottaneen lähes täysin. Maksimaalinen vaste kesti noin 11 viikkoa. (18)

Tsuin ym. lumekontrolloidussa tutkimuksessa btx A -hoidon vaikutuksen mittaamiseksi kaksi lääkäriä pisteyttivät toisistaan riippumatta seuraavia muuttujia, joista laskettiin oireiden vakavuutta kuvaava oirepisteytys:

- A. Pitkäkestoisen pakkoliikkeen laajuus  
Kierto: 0 = ei lainkaan, 1 = <15°, 2 = 15–30°, 3 = >30°  
Kallistus sivulle: 0 = ei, 1 = <15°, 2 = 15–30°, 3 = >30°  
Taivutus eteen/taakse: 0 = ei, 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vakava  
Yhteenlaskettu pisteytys = A
- B. Pitkäkestoisen pakkoliikkeen kesto  
1 = vaihteleva, 2 = jatkuva
- C. Hartian kohoasento  
0 = ei, 1 = lievä ja vaihteleva, 2 = lievä ja jatkuva tai voimakas ja vaihteleva, 3 = voimakas ja jatkuva
- D. Vapina  
Voimakkuus: 1 = lievä, 2 = voimakas  
Kesto: 1 = ajoittainen, 2 = jatkuva  
Voimakkuus x kesto = D  
Kokonaispisteytys = (A x B) + C + D

Yhden hoitokerran jälkeen potilailta kerättiin lisäksi tiedot subjektiivisesta voinnista ja kivusta. Btx A -ryhmässä oirepisteytys pieneni plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi. Lisäksi 53 % hoitoryhmän potilaista koki oireen helpottuneen ja kivuliaista 88 % raportoi kivun helpottaneen. (19)

*Blefarospasmi* l. periorbitaalinen dystonia on tila, jossa molemmat silmät puristuvat voimakkaasti, toistuvasti tai jatkuvasti yhteen potilaan tahdosta riippumatta. Tauti affisioi useammin naisia kuin miehiä ja ilmaantuu kuudennella tai seitsemännellä kymmenellä. Ensioireet ovat usein silmien ärsytys, lisääntynyt räpyttely ja valonarkuus. Tyypillisesti spasmit pahenevat ajan myötä, johtaen usein toiminnalliseen sokeuteen. Sähköisesti stimuloitu ja rekisteröity räpytysheijaste on osoittautunut blefarospasmiopotilailla normaalia herkemmin laukeavaksi. Blefarospasmin syyksi arvellaan tyvitumakkeiden neurokemiallista epätasapainoa. Blefarospasmin vaikeutta voi kuvata esim. seuraavalla luokittelulla: 1) sokea; 2) tarvitsee apua tutun ympäristön ulkopuolella; 3) itsenäisesti liikkuva, ei voi ajaa tai lukea; 4) itsenäisesti liikkuva, voi esim. lukea, ei pysty töihin; 5) ajoittain tai hiukan alentunut näkökyky; 6) normaali näkökyky. (2) Nykyisin btx A on ensijainen hoito (17).

*Oromandibulaaridystonia* on leuan, huulien ja kielen fokaalinen dystonia. Pitkittyessään tauti aiheuttaa mm. hampaiden kulumista ja temporomandibulaarisen nivelen kulumaa bruksismin seurauksena. Btx A on tehokkain käytössä oleva lääke. Kohtuullinen ruoan pureskelun ja puheen paraneminen saavutetaan n. 70 %:lla potilaista. Hoidon teho on hiukan parempi suuta sulkevassa kuin avaavassa oireyhtymässä. (20)

*Käden dystoniat* ovat usein toimintoriippuvaisia, eli oire ilmaantuu tiettyä toimintoa suorittaessa. Kirjoittajan krampissa tahattomat lihassupistukset häiritsevät tai estävät käsin kirjoittamisen, vaikka käsi toimii muuten normaalisti (21). Fokaaliset käden dystoniat aiheuttavat lihaskireyttä, käden hallinnan puutetta tietyissä tehtävissä, tahatonta sormien vääntymistä ja kipua (22).

Kaksoissokeassa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa btx A helpotti kynän hallintaa 12 potilaalla 20:stä, plasebolla ei ollut vaikutusta. Kirjoitusnopeus parani seitsemällä potilaalla. (21) Vaikeammissa tapauksissa, joissa mukana on suuri määrä lihaksia, btx A:n teho on huono (23).

*Laryngeaalinen dystonia* l. spasmodinen dysfonia on toimintoriippuvainen, fokaalinen dystonia äänihuulissa. Potilaan yrittäessä puhua äänihuulten liikuttajalihakset supistuvat tahdosta riippumatta, aiheuttaen äänenmuodostuksen häiriön. Suurimmassa osassa tapauksista äänihuulten lähentäjät supistuvat epätarkoituksenmukaisesti, jolloin ääni muuttuu kireäksi ja katkonaiseksi. (12) Noin kymmenesosalla potilaista äänihuulten loitontajien toiminta on häiriintynyt, jolloin ääni muuttuu kuiskaavaksi (24).

Btx A -pistokset annetaan perkutaanisesti kilpi- ja rengasruston välistä elektro-myografianeulan läpi. Yhdellä kerralla hoidetaan joko toisen tai molempien puolien lihaksia. Tekniikasta riippumatta puhekyky paranee 80–100 %:lla hoidon aikana. (11)



## Segmentaalinen ja yleistynyt dystonia

*Meigen oireyhtymä* on segmentaalinen dystonia, joka seuraa periorbitaalisen dystonian levitessä muihin kasvo- ja leukalihaksiin (2). Tila on siis yhdistelmä blefarospasmin ja oromandibulaaridystonian oireista, ja voi vaikeimmillaan levitä myös kieleen ja niskalihaksiin (16).

*Yleistynyt dystonia* tarkoittaa jalkoihin tai toiseen jalkaan ja vartaloon + vähintään yhteen muuhun ruumiinosaan levinnyttä dystoniaa (16). Se luokitellaan alkamisiän mukaan, koska tämä on tärkein ennusteeseen vaikuttava tekijä. Mitä nuorempa sairastuu, sitä todennäköisempää on, että tauti kehittyy useisiin ruumiinosiin yleistyneeksi. (5) Ashkenazi-juutalaisilla tavattu, lapsuudessa alkava idiopaattinen torsiodystonia periytyy autosomissa dominantisti, ensioireet ilmaantuvat yleensä ylä- tai alaraajaan. Sen aiheuttaa pistemutaatio kromosomi 9:n alueella q32-34. Muitakin torsiodystonian muotoja esiintyy suvuittain. (25)

Pieni osa torsidystoniapotilaista reagoi suotuisasti pieniin levodopa-annoksiin. Tälle hyvin harvinaiselle tautimuodolle on annettu nimeksi dopaherkkä dystonia (dopa-responsive dystonia). Kyseinen muoto periytyy autosomissa dominantisti, mutta penetranssi on epätäydellinen. (26) Tilan harvinaisuudesta huolimatta hoitokokeilua levodopalla suositellaan uusille dystoniatapauksille, erityisesti lapsille ja nuorille (14).

## Hemifakiaalispasmi

Hemifakiaalispasmissa seitsemännän aivohermon alueella tapahtuu hyperkineettisiä, toonisia supistuksia unilateraalisesti (27). Tyypillisesti spasmit alkavat orbicularis oculi -lihaksessa potilaiden ollessa viidennellä tai kuudennella kymmenellään ja leviävät samalla puolella otsaan, poskeen ja kaulaan (platysmaan) useiden vuosien aikana. Oire pahenee usein potilaan ollessa hermostunut, mutta ei yleensä invalidisoi potilasta, jos toisen puolen näkö on riittävä. Sosiaalinen haitta voi olla suuri. Ainakin osa tapauksista johtuu seitsemännän aivohermon juuren

puristuksesta ja mikroverenkierron heikkenemisestä takakuopan alueella. Kirurginen dekompressio voi olla näissä tapauksissa parantava hoito. (28) Vaste btx A -pistokseen kestää hemifakiaalispasmin pitkäaikaisessa hoidossa n. 15 viikkoa, kauemmin kuin blefarospasmissa (n. 13 viikkoa) tai Meigen oireyhtymässä (n. 12 viikkoa). (27)

### Spastisuus

Spastisuus seuraa monista ylemmän motoneuronin vaurioista. Tärkeän aiheuttajan, CP:n satunnaistetut hoitotutkimukset ovat vaikeita järjestää oireiden heterogeenisyyden vuoksi. Kontrolloidut, satunnaistetut tutkimukset ovat tarpeen, mm. sen selvittämiseksi, voitaisiinko injektioilla vähentää myöhemmän kirurgian tarvetta (29).

Btx A:lla hoidettiin yhdeksää ekstrapyramidaalioireista MS-potilasta kaksois-sokeassa, plasebokontrolloidussa ja risteävässä tutkimuksessa. Potilailta pisteytettiin lihasjänteys, spasmien taajuus päivässä ja hygienian hoitoon tarvittava työ. Pistokset annettiin aina samoihin, anatomisen kartan avulla paikallistettuihin lihaksiin. Hoitokerran annos oli vakio 400 MU Botox<sup>®</sup>ia. Kontrollit tapahtuivat kahden ja kuuden viikon kuluttua, kolmen kuukauden kuluttua potilaat saivat toisen injektiohoidon. Todettiin tilastollisesti merkitsevä spastisuuden vähenemä ja hygienian hoidon helpottuminen. Plasebolla ei ollut vaikutusta pisteytettäviin suureisiin. (30)

## Muut indikaatiot

*Karsastuksen* hoidossa botulinumtoksiinilla on oma roolinsa, mutta se ei korvaa kirurgiaa, koska näköakselien pysyvä korjaus vaatisi toistuvia injektioita (2). Eräässä tutkimuksessa 61% erityyppisistä lasten karsastusoireista korjaantui lähes kokonaan (< 10 diopterin deviaatioon). Oire korjaantui kolmella neljäsosalla potilaista, joilla oli vähäinen deviaatio (10-20 D). Voimakas deviaatio (20-110 D) korjaantui vain joka toisella. Tässä tutkimuksessa annostus vaihteli välillä 1,0–12,5 MU/kerta, riippuen karsastuksen vaikeudesta, edellisen injektion tehosta ja potilaan iästä sekä painosta. Seuranta-aika viimeisestä injektioista oli keskimäärin 26 kk. (31)

Muita btx A:n mahdollisia käyttöaiheita ovat essentiaali vapina, tic, kitalaen myoklonus, änkytys, kielen dystonia, Basedowin taudin silmäoireet, akalasia, virtsarakon dyssynergia, peräsuolen sulkijan toimintahäiriö ja kosmeettinen käyttö (12).

## **Annostus**

Btx A:n annostus on vakiintunut pääasiassa kokemusperäisesti (32). Lisäksi kahden markkinoilla olevan btx A -valmisteen, Botox®in ja Dysport®in annostus on erilaista. Pearcen ym. koe-eläintutkimuksessa valmisteiden tappava annos (LD50) erosi 1,9-kertaisesti. Näin tarkistetuilla hiiriyksiköillä suoritettussa, kliinistä käyttöä simuloivassa vertailussa tehot poikkesivat vielä siten, että valmisteiden tehokkuudessa oli yhteensä 5,1-kertainen ero etiketissä ilmoitettuun yksikkömäärään nähden. (33) Kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa on todettu kolminkertainen ero etiketin yksikköä kohti kervikaalisen dystonian hoidossa (34).

Kasvojen alueen dystoniatioissa tavanomaisilla hoitoannoksilla (Botox® 12,5–75 MU) vasteen voimakkuus ja kesto eivät riipu annoksesta pitkäaikaishoidossa (27). Käden dystonioissa annos lihasta kohti on n. 25–50 MU Botox®ia (21). Kervikaalisessa dystoniassa pistos annetaan hoitokerralla keskimäärin neljään lihakseen, ja annos lihasta kohti on 40–120 MU Botox®ia (32) tai 25–100 MU (11). Torticollisipotilailla on

havaittu selvä korrelaatio annoksen ja sekä toivotun että haittavaikutusten välillä (35). Huolimatta annostuksen erilaisuudesta, pitkäaikaishoidossa vasteen kesto kervikaalisessa dystoniassa ja blefarospasmissa on käytännössä sama, 15,5 vs 15,8 viikkoa (36).

Elektromyografiaa käytetään kohdelihaksen tunnistamiseen laryngeaalisen dystonian (24) ja käden dystonioiden hoidossa rutiininomaisesti (37) tai kliinisen arvion mukaan (21). Torticollispotilailla EMG:aa käytetään tarpeen vaatiessa (23). Se ei lisää hoidosta hyötyvien potilaiden lukumäärää, mutta parantaa vasteen voimakkuutta ja kesto (32).

Annoksen ja vasteen suhdetta on tutkittu kervikaalisen dystonian hoidossa. Työssä oireet pisteytettiin Tsuin ym. (19) asteikolla. Annoksen kasvaessa vaste ja sen kesto paranivat. Suurempi annos johti kuitenkin haittavaikutusten yleistymiseen. Kipu väheni kaikilla annoksilla plaseboon verrattuna, ilman merkitsevää riippuvuutta annoksen suuruuteen. (35)

### **Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset ovat joko paikallisia tai systeemisiä. Paikalliset johtuvat verenpurkaumasta pistoskohdassa, kohdelihaksen liiallisesta halvaantumisesta ja toksiinien leviämisestä viereisiin lihaksiin (37). Systeemiset seuraavat lääkkeen leviämisestä verenkiertoon tai yliherkkyydestä, tai ovat epäspesifisiä (27). Oireeton haittavaikutus on toksiinien immunogeenisyydestä johtuva vasta-aineiden muodostuminen toksiinille. (23) Osa haittavaikutuksista on epäspesifisiä. Ainakin yhdessä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa haittavaikutuksia ilmeni lähes yhtä usein hoito- ja lumeryhmissä (19).

Kervikaalisessa dystoniassa haittavaikutuksien esiintyvyys kirjallisuudessa vaihtelee (19). Jancovicin ja Schwartzin tutkimuksessa komplikaatioita (mm. dysfagiaa) ilmaantui 15 %:ssa hoitokäynneistä (18). Kirjoittajat arvioivat, että komplikaatioille altistavia tekijöitä olivat ohutkaulaisuus ja useamman lihaksen

(varsinkin m. sternocleidomastoideus molemmin puolin) injektio samalla hoitokerralla. Avoimessa tutkimusasetelmassa, jossa haittavaikutuksia kirjattiin toivotusta vaikutuksesta erillään, niskan heikkoutta esiintyi 44 %:lla potilaista ja dysfagiaa (nielemiskipua ja -vaikeutta) 31 %:lla (32). Kaikki haittavaikutukset olivat palautuvia.

Blefarospasmissa btx A -hoidon yleisimpiä haittavaikutuksia ovat ptoosi, näön hämärtyminen, kyynelehtiminen ja paikallinen luomiturvotus. Blefarospasmi- ja torticollispotilaita sisältävässä, prospektiivisessä aineistossa haittavaikutuksia ilmeni 33 %:ssa blefarospasmin ja 27 %:ssa kervikaalisen dystonian hoitoja. (69/210 vs. 153/575). Haittavaikutuksien ilmaantuminen keskittyi ensimmäisiin hoitokäynteihin. (36)

Oromandibulaarisen dystonian hoidossa sivuvaikutuksia esiintyy usein (17). Yleisin haittavaikutus on lyhytaikainen nielemisvaikeus. Avoimessa tutkimuksessa tämä haitta on seurannut 17 %:a hoitokäynneistä. (20)

Käden dystonioissa btx A -hoidon haittavaikutuksena ilmenee hoidettujen ja viereisten lihasten liiallista heikkoutta (6/39 hoitoa)(22). Mainitussa tutkimuksessa toivotun vaikutuksen saavuttaminen johti aina jonkinasteiseen lihasheikkouteen. Annoksen potilaskohtainen sovittaminen, kerrasta toiseen samana pysyvä pistoskohta ja hoidon tavoitteen tarkka määrittely auttavat kirjoittajien mukaan haittojen ehkäisyssä.

Karsastuksen hoidossa sivuvaikutuksina saattaa esiintyä mm. hoidon jälkeisiä kaksoiskuvia ja ptoosia (38).

Vasta-aineiden muodostuminen saattaa johtaa vasteen heikkenemiseen tai katoamiseen (22). Vasta-aineet neutraloivat vapaan toksiinin koe-eläimissä, mutta eivät korjaa jo tapahtunutta halvausta (6). Vasta-aineita muodostaneet, hoitoon huonosti vastaavat potilaat ovat sairastuneet nuorempina, saaneet suurempia kerta-annoksia ja suuremman kumulatiivisen annoksen (39). Toisessa työssä btx A

kliinisessä käytössä aiheutti tavanomaisella testillä todettavia vasta-aineita 3 %:lle potilaista, he olivat saaneet yli 50 ng kumulatiivisen annoksen, ja hoitojen väli oli merkitsevästi lyhyempi kuin potilailla, jotka eivät ole immunisoituneet (40). Herkällä vasta-aineiden testauksella on todettu, että IgG-vasta-aineita toksiinille muodostuu yli puolella potilaista, suurimman osan säilyttäessä kuitenkin kliinisen vasteen hoidolle (41). Pienten lihasten hoidossa pienillä annoksilla tavataan hyvin harvoin sekundaarista vasteen huononemista (37).

## Aineisto ja menetelmät

### Potilaiden ja hoitojen määrät

Tutkimusaineiston muodostavat HYKS:n Neurologian poliklinikalla btx A -hoitoa saaneiden potilaiden sairaskertomusmerkinnät. Tutkimusajankohtaan 13.6.1996 mennessä, 4.12.1990 alkaen, poliklinikalla oli hoidettu 231 potilasta btx A -pistoksin. Sairaskertomusmerkinnöistä kerättiin tietokantaan tiedot mm. demografisista tekijöistä, hoitokäynneistä, annoksesta, vasteesta ja haittavaikutuksista.

Indikaatiot ja potilasmäärät olivat seuraavat: kervikaalinen dystonia (torticollis ja retrocollis) 134, hemifakiaalispasmi 40, blefarospasmi ja Meigen syndrooma 16, käden dystoniat 14, myokymia 6, dystonia nud 3, muu fokaalinen dystonia raajoissa 3, torsiodystonia 2, dystonia segmentalis 2, tremor capitis 2, orofakiaalidystonia 1, tardiivi dystonia 1, ataxia spinocerebellaris hereditaria 1, muiden aivoja affisioivien tautien aiheuttama spastisuus 5 (atyyppinen parkinsonismi, subduraalihakematooman jälkitila, aivojen amyloidoosi, aivoinfarktin jälkitila, vaskulaariseen dementiaan liittyvä spastisuus) ja erilaisilla oirediagnooseilla 3 (synkinesia suspecta, symptomata extremitatis superioris dx nud, oik. varpaiden krampppi).

Btx A:lla hoidettavien potilaiden käyntejä Neurologian poliklinikalla oli 1757, joista hoitokäyntejä 1346.

### Menetelmät

Potilaista tilastoitiin mm. seuraavia demografisia tekijöitä: sukupuoli, ikä, työelämässä olo, sairastumisikä, diagnoosiviive ja muun diagnoosin olemassaolo. Lisäksi kirjattiin sukuanamneesi kaksiarvoisena muuttujana, joka sai arvon 1, jos sairaskertomus viittasi dystonian tai essentiaalisen vapinan esiintymiseen potilaan suvussa. Muuten arvo oli 0. Sukulaisuuden astetta ei tilastoitu. Trauma-anamneesi kirjattiin myös kaksiarvoisena sen mukaan, oliko potilaalle sattunut oireilevan ruumiinosan huomattava trauma (luunmurtuma, niskan revähtymä auto-onnettomuudessa tms.) ennen sairastumista. Aikaväliä ei rajoitettu eikä tilastoitu.

Vastetta hoidolle arvioitiin seuraavalla asteikolla: 0 = oireet vaikeutuivat, 1 = ei vastetta, 2 = niukka, 3 = kohtalainen ja 4 = hyvä vaste. Vastemuuttuja sisältää potilaan, kirjaavan lääkärin ja aineiston kokoajan subjektiivisen arvion. Vaste arvioitiin kaikista käynneistä, joiden sairaskertomusmerkinnästä sai jonkinlaisen käsityksen hoitovaikutuksen voimakkuudesta. Vasteen kesto viikoissa arvioitiin, milloin mahdollista.

Vastearvion tarkistamiseksi kervikaalisen dystonian hoitokäynneiltä laskettiin oireiden vakavuutta kuvaava pisteytys muunnetulla Tsuin ym. (19) menetelmällä. Retrospektiivisessä aineistossa täytyi soveltaa kerättäviä muuttujia. Oirepisteytys sisältää kirjanneen lääkärin ja aineiston kokoajan subjektiivisen arvion oireiden voimakkuudesta. Se on laskettu seuraavasti:

- A. Pään asento  
Kierto: 0 = ei mainittu tai ei ole, 1 = kiertosuunta mainittu  
Taivutus: 0 = ei mainittu tai ei ole, 1 = taivutus eteen tai taakse,  
2 = taivutus eteen/taakse ja sivulle  
Yhteenlaskettu pisteytys = A
  - B. Oire ajallisesti  
0 = ei mainittu, 1 = vaihteleva, 2 = jatkuva
  - C. Hartian kohoasento  
0 = ei mainittu tai ei ole, 1 = hartia koholla
  - D. Vapina  
0 = ei mainittu tai ei ole, 1 = vapina ajoittaista, 2 = vapina jatkuvaa
  - E. Kipu  
0 = ei mainittu tai ei ole, 1 = kipu ajoittaista, 2 = kipu jatkuvaa
  - F. Oireen vaikutus toimintakykyyn  
0 = ei mainittu tai ei häiritse, 1 = lievästi häiritsevä, 2 = selvästi häiritsevä,  
3 = funktion menetys
- Oirepisteytys = A + B + C + D + E + F, vaihteluväli 0–12.

Haittavaikutuksiksi luettiin kaikki merkinnät akuutista tapahtumasta pistoksen yhteydessä, esim. pyörtyminen, ja seuraavalla käynnillä kirjatut pitempiaikaiset tai viiveellä ilmenneet haittavaikutukset. Tietokantaan viedessä ei tehty arviota hoidon syysuhteesta haittavaikutukseen. Haittavaikutuksen vakavuutta arvioitiin sillä, johtiko se vastaanottoajan hankkimiseen tai sairaalahoitoon.

Tilastollisessa käsittelyssä vastearvio, oirepisteytyksen muutos ja potilaiden elin- ja sairastamisaika oletettiin jatkuviksi muuttujiksi, ja niihin sovellettiin regressioanalyysia. Jakaumien vinous ja huipukkuus olivat suositelluissa rajoissa.



Muut muuttujat testattiin Mann-Whitneyn nonparametrisella testillä. Poikkeukset menettelystä on mainittu tulosten vastaavissa kohdissa.

### **Tulosten esittäminen**

Eri muuttujien tarkastelussa esitetään arvot sekä koko aineistossa että diagnoosiryhmittäin yleisimpien indikaatioiden mukaan: kervikaalinen dystonia, hemifakiaalispasmi, blefarospasmi/Meigen syndrooma ja käden dystoniat. Näillä indikaatioilla annettiin 94 % hoidoista.

### **Tutkimuksen piiriin kuuluminen**

Tutkimukseen sisällytettiin kaikki tiedot, jotka olivat sairaskertomuskansioista saatavissa. Tutkimuksessa pidettiin mukana kaikki potilaat, riippumatta btx A -hoitojen määrästä, potilaan siirtymisestä muuhun hoitoon, muuttamisesta tai kuolemasta. Puuttuva tieto käsiteltävästä muuttujasta johti analyysistä pois jäämiseen.

Botox<sup>®</sup>- ja Dysport<sup>®</sup>-valmisteiden erilaisesta annostuksesta johtuen harvat hoidot Dysport<sup>®</sup>-illa (8 käyntiä) tai molemmilla samalla käynnillä tai määrittämättömällä valmisteella (14 käyntiä) suljettiin annosta koskevista laskuista pois.

# Tulokset

## Demografiset tekijät

Potilaita luonnehtivia tekijöitä on esitetty taulukossa 1.

**Taulukko 1.** Demografiset tekijät. Arvo/keskiarvo (prosenttiosuus/vaihteluväli).

	kaikki	kervikaalinen dystonia	hemifakiaali-spasmi	blefarospasmi/Meigen sdr.	käden dystoniat	muut
potilaiden määrä	231	134	40	16	14	28
naisia	144 (62 %)	81 (60 %)	27 (68 %)	12 (75 %)	4 (29 %)	20 (71 %)
eläkkeellä	92 (41 %)	47 (37 %)	21 (52 %)	10 (62 %)	4 (29 %)	12 (43 %)
ikä tutkimushetkellä	53,8 (18–85)	48,7 (18–83)	60,5 (29–85)	59,3 (31–82)	50,0 (28–71)	50,5 (24–77)
oireiden alkamisikä	44,4 (13–79)	37,5 (13–67)	53,2 (28–79)	48,1 (25–75)	41 (25–58)	42,2 (21–71)
diagnoosiviive kk	36,0 (0–327)	28,8 (0–327)	36,1 (0–134)	42,6 (0–282)	54,4 (0–181)	61,5 (0–255)
sukuanamneesi +	26 (11 %)	16 (12 %)	0	1 (6 %)	3 (21 %)	5 (18 %)
trauma-anamneesi +	41 (18 %)	25 (19 %)	0	1 (6 %)	5 (36 %)	7 (25 %)
muu diagnoosi +	176 (76 %)	95 (71 %)	37 (96 %)	13 (81 %)	9 (64 %)	22 (79 %)

## Annokset

Koko aineistossa keskimääräinen Botox<sup>®</sup>-annos oli 74 MU. Aloitusannos oli keskimäärin 56 MU. Myöhemmillä käynneillä annos kasvoi, ollen jatkohoidossa keskimäärin 78 MU. Keskimääräinen annos ja vaihteluväli diagnoosiryhmittäin on esitetty taulukossa 2.

## Vastearvion tarkistaminen

Kervikaalisen dystonian käynneillä, joista saatiin vastearvio ja oirepisteytys, vastearvio ja pisteytyksen muutos korreloivat keskenään käänteisesti erittäin merkitsevällä tasolla (hoitoja 979,  $p < 0,01$ ). Vastearvion parantuessa siis oirepisteytys pieneni.

## Vaste koko aineistossa ja eri diagnoosiryhmissä

Koko aineistossa vastearvio ensimmäiselle btx A -pistokselle oli keskimäärin 2,6 asteikolla 0–4. Jatkossa se oli keskimäärin 2,9. Vastearvio eri diagnoosiryhmissä on esitetty taulukossa 2.

**Taulukko 2** . Hoitoja kuvaavia muuttujia diagnoosiryhmittäin. Arvo/keskiarvo (prosenttiosuus/vaihteluväli).

	kaikki	kervikaalinen dystonia	hemifakiaali-spasmi	blefarospasmi/Meigen sdr.	käden dystoniat	muut
Botox <sup>®</sup> -hoitoja kpl	1329	979	144	80	39	87
hoitokäyntien väli viikkoa	16,8 (1,0–233)	15,4 (1,0–233)	21,8 (1,6–68,1)	21,8 (7,4–157,0)	17,4 (7,4–62,1)	17,4 (1,0–82,9)
hoitoja/potilas	5,8	7,5	3,6	5,0	2,7	3,1
Botox <sup>®</sup> -annos	74,4 (2,5–400)	88,1 (25–200)	16,2 (5–30)	40,4 (20–150)	25,3 (10–50)	49,3 (2,5–400)
vaste (0–4)	2,90	2,75	3,55	3,43	2,36	3,00
haittavaikutuksia (%:ssa hoidoista)	81 (6 %)	39 (4 %)	13 (9 %)	11 (14 %)	15 (39 %)	3 (3,4 %)
annos, kun haittavaikutus	62,8	93,8	17,9	38,0	28,9	69,9
haittavaikutuksen saaneiden pääluku	58	31	9	7	8	3

## Annoksen ja vasteen riippuvuus

Vastearvio ja Botox<sup>®</sup>-annoksen suuruus korreloivat keskenään kervikaalisen dystonian (n=979, puuttuu 115,  $p < 0,01$ ) hoidoissa. Korrelaatio tutkittiin regressio-analyysillä, molemmat muuttujat oletettiin jatkuviksi. Kyseisessä ryhmässä niukka,

kohtalainen tai hyvä vaste liittyi hiukan keskimääräistä suurempaan (89 MU), puutteellinen vaste puolestaan pienempään annokseen (78 MU). Blefarospasmin ja Meigen oireyhtymän ryhmässä vasteen ja annoksen korrelaatio oli käänteinen (n=80, puuttuu 15, p=0,03). Muissa diagnoosiryhmissä ei ollut tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota.

Vasteen kestoa ei voitu lainkaan arvioida n. viidesosassa hoitokäynneistä. Hoitokäyntien väliaika puolestaan ei korreloinut btx A -annoksen kanssa missään diagnoosiryhmässä tilastollisesti merkitsevällä tasolla.

### **Elektromyografian käyttö**

Botox<sup>®</sup>-pistokset annettiin EMG-ohjauksessa 156 kertaa. EMG oli käytössä vain kervikaalisen ja käden dystonioiden ryhmissä sekä ryhmässä muut. Kervikaalisen dystonian hoidossa annos EMG-ohjauksessa oli hiukan pienempi kuin annos ryhmässä keskimäärin (n=979, p<0,01). Muissa ryhmissä ei ollut merkitsevää eroa. EMG:n käyttö ryhmittäin on esitetty taulukossa 3.

**Taulukko 3.** EMG-ohjaus. Arvo/keskiarvo (prosenttiosuus)

ryhmä	kervikaalinen dystonia	käden dystoniat	muut
Botox <sup>®</sup> -hoitoja kpl	979	39	87
annos kaikissa hoidoissa MU	88,1	25,3	49,3
EMG-ohjaus (%:ssa hoidoista)	98 (10 %)	29 (74 %)	29 (33 %)
annos EMG-ohjauksessa MU	76,6	24,4	48,7

### **Haittavaikutukset**

Hoitokäynnin jälkeen ilmenneitä haittavaikutuksia oli kirjattu sairaskertomukseen 85 (6 %:ssa hoidoista), tavallisimpina pistosalueella ilmenevät haittavaikutukset. Yleisin oli silmäluomien toiminnan häiriö (ptoosi tai silmien kuivuminen) 19 kertaa.

Muut olivat sormien toiminnan häiriö 11 kertaa, akuutti kipu ja/tai mustelma pistoskohdassa 10 kertaa, yli viikon kestänyt kipu pistoksen saaneessa ruumiinosassa 6 kertaa, pään hallinnan heikkous 8 kertaa ja nielemisvaikeus 8 kertaa. Yleistä heikotusta ja/tai huimausta raportoitiin 6 hoitokerran jälkeen. Yksi potilas pyörtyi hoidon yhteydessä. Yleistä väsymystä ilmeni kahdesti. Pahoinvointia tai päänsärkyä seurasi neljästä hoitokäynnistä. Kerran potilaalle nousi kuume seuraavana päivänä hoidon jälkeen. Vasta-aineiden muodostumista toksiinille ei aineistossa tutkittu.

Haittavaikutusten kestoa ei luotettavasti voinut arvioida sairaskertomusaineistosta. Potentiaalisesti vaarallisen nielemisvaikeuden osalta kirjaaminen oli kattavampaa. Dysfagia tai nielemisvaikeus kestivät keskimäärin 1 viikon (2 päivää – 2 viikkoa).

Uuden vastaanottoajan hakemiseen johtaneita haittavaikutuksia tuli kuuden hoitokäynnin jälkeen (0,4 % hoidoista). Kahdessa tapauksessa syynä oli pistoksen jälkeinen kipu. Kerran syynä oli sormien ojennusheikkous. Yhden kerran potilas hakeutui vastaanotolle nielemisvaikeuden vuoksi. Tämä oli myös ainoa kerta, kun pistoksen haittavaikutus johti sairaalahoitoon.

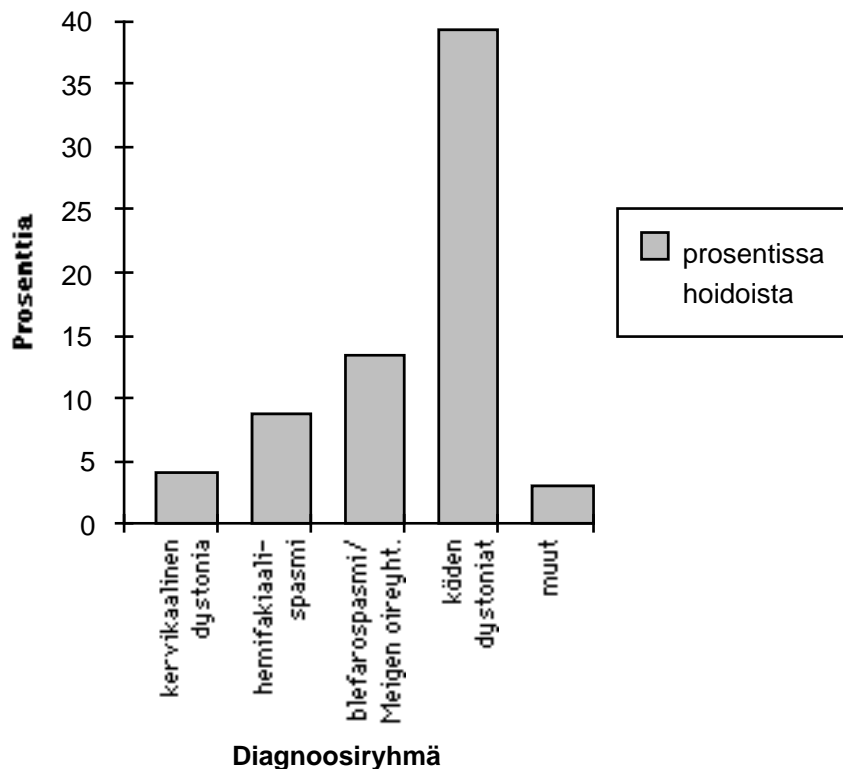
Kervikaalisen dystonian ryhmässä kirjattu haittavaikutus liittyi hiukan keskimääräistä suurempaan Botox<sup>®</sup>-annokseen (94 MU), mutta Botox<sup>®</sup>-annoksen ja kirjatun haittavaikutuksen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota missään diagnoosiryhmässä. Koko aineistossa kirjatun haittavaikutuksen ja Botox<sup>®</sup>-annoksen välillä oli selvä korrelaatio (n=1329, p<0,01).

Haittavaikutuksia tutkittiin sekä potilaskohtaisesti että hoitokäynneittäin. Potilaskohtaisesti haittavaikutuksia kirjattiin useimmin käden dystoniaa sairastaville. Haittavaikutuksen ilmaantuminen potilaalle korreloi chin neliö -testissä selvästi diagnoosiryhmän kanssa (n=231, p<0,05). Määrät on esitetty taulukossa 2.

Haittavaikutuksiin johtaneiden hoitojen osuus ryhmän kaikista hoidoista oli kervikaalisessa dystoniassa 4 %, hemifakiaalispasmissa 9 %, blefarospasmissa ja Meigen syndroomassa 14 %, käden dystonioissa 39 % ja muissa indikaatioissa 3 %.

Määrät on esitetty taulukossa 2, osuudet kuvassa 1.

**Kuva 1.** Haittavaikutusmerkintöjen osuus ryhmän hoidoista.



Koko aineistossa haittavaikutuksen ilmaantuminen ei korreloinut minkään demografisen tekijän kanssa tilastollisesti merkitsevästi. Kervikaalisen dystonian ryhmässä se korreloi sukupuolen kanssa, haittavaikutus oli kirjattu seitsemälle miespotilaalle ja 25 naispotilaalle (n=134, p<0,05). Muissa diagnoosiryhmissä ei ollut merkitseviä korrelaatioita tai otos muodostui liian pieneksi.

## Pohdinta

Yritys arvioida vastetta sairaskertomusaineistosta yhdellä muuttujalla osoittautui käsitteellisesti hankalaksi, koska arvot sisältävät sekä voinnin huononemisen että paranemisen. Tilastollista käsittelyä varten olisi ollut tarkoituksenmukaista käyttää kahta tai useampaa muuttujaa. Lisäksi vaste btx A -hoitoon on ajan funktiona muuttuva suure, ja vastearvio saattaa saada erilaisia arvoja riippuen hoitokäyntien väliajasta. Vastearvio sairaskertomuksesta ilman potilastutkimuksia on altis aineiston kokoajasta johtuvalle, vaikkapa annoksen suuruudesta seuraavalle alitajuiselle virheelle. Tämänkaltaisen vastearvion validoiminen potilastutkimuksin osoittaisi todennäköisesti arvion huomattavaa satunnaista vaihtelua.

Oirepisteytys jäi viitteelliseksi suuressa osassa kervikaalisen dystonian hoitokäyntejä johtuen sairaskertomusmerkintöjen lyhydestä. Vastearvion ja oirepisteytyksen muutoksen samansuuntaisuus näyttää tukevan olettamusta, että vastetta voi arvioida yhdellä muuttujalla. On kuitenkin huomattava, että molemmat ovat alttiita aineiston kokoajasta johtuvalle systemaattiselle virheelle. Retrospektiivisessä asetelmassa pitkäaikaisen hoidon tehokkuutta voi todennäköisesti luotettavammin arvioida kysymällä potilaalta, miten hoito auttoi. Demografisten tekijöiden korrelaatiota vastearvion kanssa ei tutkittu.

Annostus vaihteli huomattavasti indikaatiosta riippuen. Diagnoosiryhmittäin se oli samaa luokkaa julkaistujen suositusten ja kokooma-artikkelien kanssa (11, 14). EMG:n käytön yleisyys ja haittavaikutusten määrä olivat samansuuntaisia kokooma-artikkelien kanssa (6, 11, 22, 23, 27). Annos kervikaalisessa dystoniassa EMG-ohjauksessa oli hiukan pienempi kuin ilman EMG:aa. Tulos poikkesi julkaistusta EMG:n käytön suhteen satunnaistetusta aineistosta (32). Tuloksen selittää mahdollisesti EMG-ohjatun hoidon keskittyminen tietyille lääkäreille.

Botox®-annoksen ja vastearvion korrelaatio oli diagnoosiryhmittäin tilastollisesti merkityksellinen, mutta blefarospasmi/Meigen oireyhtymä -ryhmässä korrelaatio oli käänteinen (suuri annos ja heikko vaste liittyivät toisiinsa). Odotetusti koko

aineistossa annos ja vaste eivät korreloineet, koska annostus poikkeaa huomattavasti indikaatiosta riippuen. Blefarospasmin/Meigen oireyhtymän osalta tulos saattaa riippua ainakin seuraavista tekijöistä: 1) Tutkimusta varten määritellyssä diagnoosiryhmässä on mukana oirekuvan ääripäitä, joissa tarvittava annos vaihtelee huomattavasti. 2) Viitataan kappaleeseen vastearvion virhelähteistä. 3) Potilasjoukossa saattaa olla mukana huonosti hoitoon vastaavia, joiden hoidossa suurikaan annos ei tehoa. Jatkossa vertailtavat ryhmät kannattaisi perustaa diagnoosin sijasta käytettyyn annokseen, jolloin saataisiin paremmin vertailukelpoista dataa.

Haittavaikutuksen kirjaaminen sairaskertomukseen oletettiin merkiksi sen vakavuudesta. Kirjaamisessa saattaa kuitenkin olla huomattavia eroja riippuen lääkäristä ja ajankohdasta. Haittavaikutuksien kasaantuminen indikaation mukaan oli samansuuntainen muiden tutkimusten kanssa blefarospasmin /Meigen oireyhtymän osalta (36). Vastaavaa haittavaikutusten kasaantumista käden dystonian hoitoon ei löytynyt kirjallisuudesta, kylläkin mainintoja liiallisesta vaikutuksesta käden hienomotoriikkaan (11, 23). On huomattava, että käden hienomotoriikkaan vaikuttavassa dystoniassa hoidon toivottu vaikutus ja haittavaikutus ovat hyvin lähellä toisiaan, kuten kirjallisuudessakin on mainittu (22). Jatkossa haittavaikutusten ilmaantuvuuden tutkimus kliinisessä koeasetelmassa olisi paikallaan.

Kirjatun haittavaikutuksen ja Botox<sup>®</sup>-annoksen korrelaatio koko aineistossa on tarkoituksenmukainen, mutta korrelaatio ei diagnoosiryhmittäin ollut tilastollisesti merkitsevää tasoa. Tämä heikentää voimakkaasti tuloksen käytännöllistä merkitystä, johtuen suuresta erosta annostuksessa eri indikaatioilla. Kervikaalisen dystonian ryhmässä haittavaikutuksien kirjaaminen naispotilaille oli tilastollisesti merkityksellinen. Vastaava sivuvaikutuksien yleisyys naispotilailla torticollikseen hoidossa löytyy myös kirjallisuudesta (23).



## Lähteet

1. Scott A. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980;87:1044-1049.
2. Elston J. The clinical use of botulinum toxin. *Seminars in Ophthalmology* 1988;vol III (Dec):249-260.
3. Jancovic J, Brin M. Therapeutic uses of botulinum toxin. *New England Journal of Medicine* 1991;324(25):1186-1194.
4. O'Brien C, toim. Clinical pharmacology of botulinum toxin. Littleton: Postgraduate institute for medicine, 1995:3-6. (O'Brien C, Yablon S. toim. Management of spasticity with botulinum toxin).
5. Fahn S. Dystonia: Phenomenology, classification, etiology, genetics, and pathology. *Medical problems of performing artists* 1991;6:110-115.
6. Simpson L, toim. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. Baltimore: Williams & Wilkins Co, 1981:155-188. (Munson P, toim. *Pharmacological Reviews*; vol 33).
7. Schantz E, Johnson E. Properties and use of botulinum toxin and other microbiological neurotoxins in medicine. *Microbiological Reviews* 1992;(Mar):80-99.
8. Hambleton P. Clostridium botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *Journal of Neurology* 1992;239: 16-20.
9. Blasi J, Chapman E, Link E, et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature* 1993;365(Sep):160-163.
10. Hallett M, Glocker F, Deuschl G. Mechanism of action of botulinum toxin. *Annals of Neurology* 1994;36(3):449-450.
11. Greene P, Fahn S, Brin M, Blitzer A. Botulinum toxin therapy. Kirjassa: Marsden C, Fahn S. toim. *Movement Disorders 3*. London: Butterworths, 1987: 477-502.
12. Hughes A. Botulinum toxin in clinical practice. *Drugs* 1994;48(6):888-893.
13. Jankovic J, Fahn S. Dystonic syndromes. Kirjassa: Jankovic J, Tolosa E. toim. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Baltimore: Urban and Schwatzenberg, 1988: 283-314.
14. Singer C, Weiner W. Primary dystonias. *CNS Drugs* 1995;3(3):186-193.
15. Cohen L, Hallett M. Hand cramps: Clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. *Neurology* 1988;38(Jul):1005-1012.
16. Wissel J, Poewe W. Dystonia – a clinical, neuropathological and therapeutic review. *Journal of Neural Transmission* 1992;38(Suppl):91–104.
17. Jankovic J. Botulinum toxin therapy for focal dystonia. *Medical Problems of Performing Artists* 1991;6(Dec):122-127.
18. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin injections in cervical dystonia. *Neurology* 1990;(40):277-280.

19. Tsui J, Eisen A, Stoessl A, Calne S, Calne D. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986;(Aug 2):245-247.
20. Schwartz K, Jancovic J. Botulinum toxin treatment for oromandibular dystonia. *Neurology* 1991;41(Suppl 1):274.
21. Tsui J, Bhatt M, Calne S, Calne D. Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp: a double-blind study. *Neurology* 1993;43(Jan):183-185.
22. Cohen L, Hallett M, Geller B, Hochberg F. Treatment of focal dystonias of the hand with botulinum toxin injections. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1989;52:355-363.
23. Lees A, Turjanski N, Rivest J, Whurr R, Lorch M, Brookes G. Treatment of cervical dystonia hand spasms and laryngeal dystonia with botulinum toxin. *Journal of Neurology* 1992;239:1-4.
24. Blitzer A, Brin M. Laryngeal dystonia: A series with botulinum toxin therapy. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* 1991;100:85-89.
25. Bressman S, de Leon D, Kramer P, et al. Dystonia in ashkenazi jews: clinical characterisation of a founder mutation. *Annals of Neurology* 1994;36:771-777.
26. Nygaard T, Trugman J, de Yebenes J, Fahn S. Dopa-responsive dystonia: The spectrum of clinical manifestations an a large North American family. *Neurology* 1990;40:66-69.
27. Dutton J, Buckley E. Long-term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. *Ophthalmology* 1988;95(11):1529-1534.
28. Elston J. The management of blepharospasm and hemifacial spasm. *Journal of Neurology* 1992;239:5-8.
29. Neville B. Botulinum toxin in the cerebral palsies. *British Medical Journal* 1994;309(10):1526-1527.
30. Snow B, Tsui J, Bhatt M, Varelas M, Hashimoto S, Calne D. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Annals of Neurology* 1990;28:512-515.
31. Scott A. Botulinum treatment in childhood strabismus. *Ophthalmology* 1990;97(11):1434-1438.
32. Comella C, Buchman A, Tanner C, Brown-Toms N, Goetz C. Botulinum toxin injection for spasmodic torticollis: increased magnitude of benefit with electromyographic assistance. *Neurology* 1992;42:878-882.
33. Pearce L, Borodic G, First E, MacCallum R. Measurement of botulinum toxin activity: Evaluation of the lethality assay. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1994;128:69-77.
34. Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, et al. A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport® and Botox® in the treatment of cervical dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1998;64:6-12.
35. Poewe W, Deuschl G, Nebe A, Feifel E et al. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport®. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1998;64:13-17.
36. Jancovic J, Schwartz K. Longitudinal experience with botulinum toxin injections for treatment of blepharospasm and cervical dystonia. *Neurology* 1993;43:834-836.

37. O'Brien C, toim. Management of spasticity associated with stroke. Littleton: Postgraduate institute for medicine, 1995:7–10. (O'Brien C, Yablon S. toim. Management of spasticity with botulinum toxin).
38. Scott A, toim. Botulinum toxin treatment of strabismus. American Academy of Ophthalmology, 1989:1-8. (Shults W T, toim. Focal Points; vol VII).
39. Jancovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. Neurology 1995;45(9):1743–6.
40. Zuber M, Sebalt M, Bathien N, et al. Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance. Neurology 1993;43(9):1715–8.
41. Siatkowski R, Tyutyunikov A, Biglan A, et al. Serum antibody production to botulinum A toxin. Ophthalmology 1993;100(12):1861–1866.