

# Botuliinin neurologiset käyttöaiheet aikuisilla

Botuliini on saavuttanut vakiintuneen aseman ensisijaisena hoitona servikaalisessa dystoniassa, blefarospasmissa, hemifasiaalispasmissa ja aivoverenkierron häiriöstä johtuvassa yläraajan distaaliosien spastisuudessa. Nämä ovat aineen viralliset käyttöaiheet, ja kaikissa näissä botuliinihoidon tehosta on hyvä tutkimusnäyttö. Lisäksi botuliinin käyttöaiheiksi ovat muotoutuneet monet muut liikehäiriöt ja lihasyliaktiivisuustilat sekä neurologiset oireet ja ilmentymät, joissa voidaan hyödyntää aineen aiheuttamaa tilapäistä lihaslambausta tai sen kipua lievittävää ominaisuutta ja vaikutuksia autonomisen hermoston toimintaan. Oikein annosteltuna botuliini on osoittautunut turvalliseksi pitkäänkin jatkuvassa käytössä, ja sen teho säilyy yleensä vuosia. Nykyisillä valmisteilla vasta-aineiden muodostuminen ja siitä johtuva tehon menetys on harvinaista. Botuliinihoitoa antavalta lääkäriltä edellytetään alan diagnostiikan, funktionaalisen neuroanatomian sekä eri toksiinivalmisteiden ominaisuuksien ja annostelun hallintaa.

**Botuliini on saavuttanut** keskeisen aseman lähes kaikkien dystonioiden, spastisuuden ja monien muiden liikehäiriöiden hoidossa. Vaikutusmekanismeista tunnetaan parhaiten paikallinen lihasrelaksaatiovaikutus, johon aineen tuoma hyöty mainituissa käyttöaiheissa pääasiallisesti perustuu. Ennen botuliinin käyttöönottoa vuonna 1989 näiden toiminnallista ja sosiaalista haittaa ja stigmatisaatiota aiheuttavien sairauksien ja oireiden hoitomahdollisuudet olivat varsin vaatimattomia. Botuliini voi helpottaa toimintahäiriötä ja parantaa kuntoutusedellytyksiä sekä toimia apuna erilaisten kiputilojen ja autonomisen hermoston häiriöiden hoidossa.

## Dystoniat

Dystonialla tarkoitetaan lihaksen tai lihasryhmän tahattomia ja epätarkoituksenmukaisia supistuksia, jotka aiheuttavat poikkeavia liikkeitä ja asentoja sekä toiminnan sujuvuuden häiriöitä. Ilmentymä voi olla fokaalinen, segmentaalinen tai generalisoitunut. Diagnoosi perustuu lähes yksinomaan kliiniseen arviointiin. Dystonia on yleensä keskushermostoperäinen, ja etiologia voi olla primaari tai hankinnainen (Novak ym. 2010, Albanese ym. 2011).

**Servikaalinen dystonia** on aikuisten tavallisin fokaalinen dystonia, jonka ilmentyminä todetaan pään virheasento, toonisia tai kloonisia lihasnykinöitä sekä vapinaa. Tila on usein kivulias. Suun kautta otettavien lääkkeiden ja fysikaalisten hoitojen teho on heikko. Sekä A- että B-typin botuliini on osoitettu tehokkaaksi idiopaattisen servikaalisen dystonian hoidossa (Costa ym. 2005a, Simpson ym. 2008a, Evidente ja Adler 2010, Novak ym. 2010, Albanese ym. 2011). Hoidosta hyöttyy noin kolme neljäsosaa potilaista. Heillä niskan liikelaajuus paranee, toiminta kohenee ja kipu lievenee. Vaikutus kestää tavallisimmin 3–4 kuukautta. Pisimmät seurantasarjat ovat olleet 10–20 vuoden mittaisia, ja niiden perusteella botuliinin teho säilyy varsin hyvin. Vasta-aineenmuodostus ja siten tehon menetys on nykyisillä valmisteilla harvinaista (Evidente ja Adler 2010, Albanese ym. 2011). Tavallisia haittavaikutuksia ovat niskalihasten heikkous, nielemisvaikeudet, suun kuivuminen, äänen käheytyminen ja pistopaikan kipu muutaman viikon ajan ruiskutuksen jälkeen (Novak ym. 2010). Nielemishäiriötä, tavallisimmin lieviä, ilmenee 5–10 %:lla hoitoa saaneista, mutta nieluhalvauksen ja aspiraation vaara on suuri huonokuntoisilla ja erityisesti niillä, joilla on nielun toimintaa huonontava **2409**

perussairaus. A- ja B-toksiinityyppien välillä ei näytä olevan merkittäviä tehoeroja (Novak ym. 2010, Albanese ym. 2011), mutta jälkimmäiseen liittyy enemmän suun kuivumista ja pistopaikan kipua (Pappert ym. 2008). Sekundaarisen servikaalisen dystonian hoidosta ei ole kontrolloituja tutkimuksia.

Lähtökohtana botuliinihoidon kohdentamisessa on asentovirheen ja liikkeiden kliininen analyysi sekä levossa että provokaatioiden yhteydessä. Kyseessä on harvoin vain yhden lihaksen yliaktiivisuus. Asentovirhettä voi olla useammankin akselin

### **Botuliinihoidossa tasapainoillaan aina hyödyn ja voiman heikentymisen välillä.**

suhteen, ja se saattaa vaihdella eri tilanteissa ja aktiviteeteissa. Tarvittaessa kliinistä arviota täydennetään EMG:llä, varsinkin tavoiteltaessa syvällä sijaitsevia lihaksia. Kliinisen arvioinnin yksityiskohdat ja eri botuliiniainemisteiden annostelu vaihtelevat (Benecke ym. 2009, Novak ym. 2010, Albanese ym. 2011).

**Raajadystonia.** Botuliini on tehokas (Simpson ym. 2008a, Evidente ja Adler 2010, Albanese ym. 2011) kirjoituskouristuksessa ja mahdollisesti myös muissa yläraajadystonioissa. Alaraajan osalta tiedot rajoittuvat avoimiin tutkimuksiin. Eräässä lumekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 20 kirjoituskouristuksesta kärsivää potilasta sai abobotulinumtoksiini A:ta ja 19 lumetta (Kruisdijk ym. 2007). Botuliiniryhmässä 14 potilasta (70 %) hyötyi hoidosta, lumeryhmässä kuusi. Toisen tutkimuksen kymmenestä fokaalista käsidystoniaa potevasta kahdeksan sai onabotulinumtoksiini A:sta apua oireisiin sa subjekttiivisen ja kuusi objektiivisen arvioinnin perusteella (Cole ym. 1995). Hoidon haittavaikutuksena molemmissa tutkimuksissa oli sormien tilapäinen heikkous.

Alaraajan osalta on kokemuksia esimerkiksi nilkan inversiodystonian (kohdelihaksina m. tibialis posterior ja m. gastrocnemius) ja Parkinson-potilaan isovarpaan ojentajan dystonian (m. extensor hallucis) botuliinihoidosta (Simpson ym. 2008a).

Diagnostiikka ja kohdelihasten valinta perustuvat kliiniseen arviointiin. EMG- tai kai-

kukuvausohjaus on tarpeen lihasten tunnistamisessa. Botuliinihoidossa tasapainoillaan aina hyödyn ja voiman heikentymisen välillä. Tämä korostuu hoidettaessa sellaisten potilaitten toimintospesifisiä dystonioita, joilla hienomotoriikan vaatimukset ovat suuret (esim. muusikon dystoniat). Siksi hoito tulee räätälöidä potilaan aktiviteettien, elämäntilanteen ja yksilöllisen hoitovasteen mukaan.

**Blefarospasmi** on fokaalinen dystonia, joka ilmenee molemminpuolisena luomikouristuksena. Kaikista blefarospasmiä potevista 50 %:lla on oireenaan pelkkä luomidystonia, 31 %:lla on lisäksi kasvojen alaosan dystoniaa (Meigen oireyhtymä) ja 4 %:lla myös luomenavausapraksiaa. Osalla on dystoniaa muuallakin kehossaan (Peckham ym. 2011). Kokeemukset botuliinin hyvästä vaikutuksesta eivät ole juurikaan jättäneet tilaa kontrolloiduille tutkimuksille, mutta avoimissa tutkimuksissa on kuvattu yhteensä tuhansia potilaita (Evidente ja Adler 2010). Botuliinista hyötyy noin 90 % potilaista (Jost ja Kohl 2001, Bhidayasiri ym. 2006), ja hoito on luokiteltu tehokkaaksi (Albanese ym. 2011). Botuliini on käytännössä täysin korvannut aiemmat hoidot kuten antikolinergit, psykoosilääkkeet ja luomiplastian. Botuliinihoitokerran tehon kesto voi lyhetä ajan myötä; erään tutkimuksen mukaan 20 hoitokerran jälkeen keskimääräinen vaikutusaika oli lyhentynyt hoidon alkuvaiheen 13,5 viikosta 11,4 viikkoon. Hemifasiaalispasmissa teho vastaavana aikana pysyi 12,4 viikon mittaisena (Gill ja Kraft 2010).

Botuliini ruiskutetaan pinnallisesti m. orbicularis oculin päälle ja lihaksen sisään m. corrugator superciliin ja m. procerukseen, tarvittaessa myös muihin oirehtiviin lihaksiin. Annokset määräytyvät oireiston laajuuden ja vaikeuden sekä toksiinityypin mukaan (Bhidayasiri ym. 2006). Tavallisimmat haittavaikutukset ovat kuivasilmäisyys, ptoosi, kasvolihashaikkous, kyynelvuoto ja kaksoiskuvat (Jost ja Kohl 2001).

**Oromandibulaaridystonia** on fokaalinen dystonia, joka ilmenee puremalihaksissa sekä kasvojen alaosan ja kielen lihaksissa. Kontrolloituja tutkimuksia botuliinihoidosta ei ole, mutta varsinkin leuan sulkutyyppisessä dys-

toniassa siitä voi olla hyötyä (Bhidayasiri ym. 2006, Evidente ja Adler 2010).

**Yhteenveto dystonian botuliinihoidosta.** Tuoreen eurooppalaisen hoitosuosituksen (Albanese ym. 2011) mukaan A-tyypin botuliini (tai B-tyypin, mikäli A-tyypille on kehittynyt resistenssi) sopii ensisijaiseksi hoidoksi primaariin kraniaalidystoniaan (lukuun ottamatta oromandibulaaridystoniaa) ja servikaaliseen dystoniaan sekä kirjoituskouristukseen ja mahdollisesti muihinkin yläraajadystonioihin. Jos botuliinikaan ei tehoa, aivojen syvien osien sähköstimulaatiohoito (DBS) jää vaihtoehdoksi primaarissa segmentaalissa dystoniassa ja mahdollisesti servikaalisessa dystoniassa.

## Hemifasiaalispasmi

Hemifasiaalispasmissa todetaan kasvopuoliskon toistuvia epäsäännöllisiä nykäyksiä tai pitkittyneitä kouristuksia. Tämä ei ole keskushermostoperäinen oire eikä dystonia vaan ilmentymä kasvohermon ärsytyksestä, jonka tavallisin syy on hermoa aivojen takakuopassa komprimoiva verisuoni tai muu rakennevika. Hoitovaihtoehtoina ovat olleet hermoärtyvyyden lieventämiseen tarkoitettujen suun kautta otettavat lääkkeet ja kasvohermon mikrovaskulaarinen dekompressioleikkaus. Lääkkeiden teho on yleensä huono. Leikkaus on onnistuessaan tehokas, mutta komplikaatoriski on olemassa.

Botuliini on luokiteltu käyttökelpoiseksi hemifasiaalispasmissa (Costa ym. 2005b, Simpson ym. 2008a), ja se on vakiinnuttanut asemansa sairauden ensisijaisena hoitona (Frei ym. 2006, Evidente ja Adler 2010). Eräissä tutkimuksissa 11 potilasta sai satunnaistetussa järjestyksessä lumetta ja kolmea eri annoskokoa onabotulinumtoksiini A:ta (Yoshimura ym. 1992). Tehoa arvioitiin videoanalyyysin ja potilaan subjektiivisen kokemuksen perusteella kuukauden kuluttua kunkin annoksen jälkeen. Videoarvioinnissa korjautumista todettiin 84 %:lla potilaista ainakin yhden käytetyn botuliiniannoksen jälkeen, ja teho korreloi annoksen suuruuteen. Subjektiivista hyötyä sai 79 % botuliinilla hoidetuista hieman vajaan

kolmen kuukauden ajaksi. Lumehoidosta koki hyötyneensä yksi potilas.

Botuliini ruiskutetaan oirehtiviin kasvolihasiin, joita tavallisimmin ovat m. frontalis, m. orbicularis oculi, m. corrugator supercilii, m. zygomaticus major, m. buccinator ja m. depressor anguli oris ja kaulan platysma. Yleensä EMG-ohjausta ei tarvita. Lihaskohdat isot annokset vaihtelevat oireen vaikeuden ja käytetyn botuliiniin tyypin mukaan (Frei ym. 2006). Botuliini tehoa 76–100 %:lla potilaille, ja vaikutus kestää noin 2,5–4 kuukautta (Costa ym. 2005b). Haitat ovat samat kuin blefarospasmiä hoidettaessa. Pistopaikkojen kipua ja verenvuotoa voidaan lieventää pitämällä jääpussia kohdealueella muutaman minuutin ajan ennen pistosta. Botuliinin teho säilyy vuosien ajan, mutta annosta saatetaan joutua lisäämään varsinkin parin ensimmäisen vuoden aikana (Frei ym. 2006). Botuliini näyttää lievittävän myös hemifasiaalispasmin ei-motorisia ilmentymiä, kuten silmän vetistystä, sidekalvoärsytystä sekä tunto- ja kuulo-oireita (klik-ääni) (Rudzinska ym. 2010).

## Spastisuus

Botuliini toimii aivoverenkierron häiriöstä kärsivän yläraajaspastisuuden hoidossa. Sillä parannetaan raajan passiivista liikelaajuutta ja kohennetaan siten elämänlaatua (Simpson ym. 2008b, Esquenazi ym. 2010), mutta botuliinilla ei voida palauttaa tai parantaa raajan aktiivista toimintaa (Olver ym. 2010, Sheean ym. 2010, Shaw ym. 2011). Tuoreessa tutkimuksessa satunnaistettiin 167 aivoverenkierron häiriön aiheuttamasta yläraajaspastisuudesta kärsivää potilasta botuliinihoitoon (abobotulinumtoksiini A) ja samanaikaiseen kuntoutusohjelmaan. Vertailuaineistona oli 154 kuntoutukseen satunnaistettua potilasta (Shaw ym. 2011). Kuukauden kuluttua käden motoriikassa todettiin kohentumista botuliiniryhmässä 25,1 %:lla ja vertailuryhmässä 2411

***Botuliinin teho säilyy jatkuvassa käytössä, mutta annosta saatetaan joutua lisäämään parin ensimmäisen vuoden aikana.***

## YDINASIAT

- » Botuliini on käypä hoito useimmissa fokaalisissa ja segmentaalisisissa dystonioissa ja rajatulla alueella ilmenevissä liikehäiriöissä ja spastisuudessa.
- » Hoito tehoaa pitkäänkin jatkuvassa käytössä, ja neutraloivia vasta-aineita muodostuu harvoin.
- » Annostelu on yksilöllistä, ja sitä voidaan joutua muokkaamaan sairauden kulun mukaan.
- » Tavallisin haittavaikutus on lihasheikkous kohdealueella tai sen ympäristössä.
- » Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa harkittaessa hoitoa neuromuskulaarisairauksia potevalle, nielemishäiriöiselle, yleisesti huonokuntoiselle tai huonosti kommunikoivalle.

19,5 %:lla. Ero ei ollut merkitsevä. Tässä aineistossa botuliinihoito ei ollut kustannustehokas (Shaw ym. 2010). Tutkijoiden mukaan botuliinista oli hyötyä lähinnä perustointojen kuten hygieniasta huolehtimisen, pukeutumisen ja kivun lievityksen kannalta.

Botuliinia käytetään myös selkäydinvarman aiheuttaman spastisuuden lieventämisessä esimerkiksi MS-potilailla, mutta kontrolloituja tutkimuksia aiheesta ei ole. Lihastuksen väheneminen yksinään ei ole hoidon tuloksellisuuden kriteeri, vaan botuliini tulee ymmärtää yksilöllisesti räätälöidyn ja tavoitteiltaan suunnatun kuntoutuksen yhdeksi apukeinoksi (Esquenazi ym. 2010, Olver ym. 2010, Sheean ym. 2010).

Hoidon toteutuksessa tarvitaan lihasanatomian tuntemusta. Pinnallisia lihaksia voidaan identifioida kliinisesti, mutta yleensä ruisku-  
 2412 kohdentaminen. Koska kyse on potentiaali-

sesti mittavasta potilasmäärästä jo pelkästään aivoverenkierron häiriöiden jälkitilojen osalta, näihin kysymyksiin kaivataan vastauksia, jotta voimavarat voitaisiin suunnata tarkoituksenmukaisesti.

### Muita liikehäiriöihin liittyviä käyttöaiheita

**Vapina** on tavallisin liikehäiriö, ja sen hoitamiseen botuliinilla on kohdistunut suuria odotuksia. Eniten kokemuksia on käden ja pään vapinasta (Evidente ja Adler 2010). Botuliini voi olla tehokas käden essentiaalisessa vapinassa, mutta lähinnä lihasheikkouden tuomien ongelmien takia suun kautta otettavat lääkkeet ovat edelleenkin ensisijainen vaihtoehto (Deuschl ym. 2011). Kontrolloituja tutkimuksia on vain muutama. Eräessä niistä 25 käsivapinasta kärsivää potilasta satunnaistettiin saamaan joko botuliinia tai lumetta; edellisen kokonaisannos oli 50 yksikköä onabotulinumtoksiini A:ta ranteen koukistajiin ja ojentajiin (Jankovic ym. 1996). Kuukauden kuluttua hoidosta botuliiniryhmässä 75 % ja lumeryhmässä 27 % koki saaneensa lievää tai kohtalaista hyötyä. Mittauksessa vapinan laajuus oli edellisessä ryhmässä pienentynyt yhdeksällä potilaalla 12:sta, jälkimmäisessä vain yhdellä. Käden toimintakykymittauksissa ei korjautumista kuitenkaan havaittu. Kaikki botuliinia saaneet potivat vähintään kohtalaista sormien voiman heikkoutta.

Toisessa tutkimuksessa 133 potilasta satunnaistettiin kolmeen hoitoryhmään. Kahdessa ryhmässä ruskutettiin 50 tai 100 yksikköä onabotulinumtoksiini A:ta ranteen koukistajiin ja ojentajiin. Kolmas ryhmä sai lumetta (Brin ym. 2001). Kumpikin botuliiniannos vähensi vapinaa 4–16 viikon ajan. Käden toiminta ei kuitenkaan korjautunut. Haittana oli paikallinen lihasheikkous, jota todettiin 30 %:lla 50 yksikön annoksella ja 70 %:lla 100 yksikön annoksella hoidetuista.

Kolmannessa tutkimuksessa hoidettiin pään essentiaalista vapinaa satunnaistamalla kymmenen potilasta saamaan kolmen kuukauden välein joko onabotulinumtoksiini A:ta tai lumetta ruiskutettuna m. sternocleidomas-

toideukseen ja m. splenius capitikseen (Pahwa ym. 1995). Botuliinihoitokerrasta hyötyi objektiivisesti arvioituna viisi potilasta ja luumehoidosta yksi. Subjektiivisesti arvioitua hyötyä sai vastaavasti viisi ja kolme potilasta.

Hoitotutkimuksissa kohdelihakset ja lääkeannokset on vakioitu, ja siksi menettelyt eivät aina vastaa käytännön tilanteen yksilöllisiä hoitoratkaisuja. Botuliini heikentää aina lihasvoimaa, mikä on ongelmallista tavoiteltaessa toimintakyvyn ylläpitoa tai parantamista. Valikoiduissa tapauksissa botuliini voi tulla kyseeseen käden tai pään essentiaalisen vapinan hoidossa.

**Tic-liikehäiriö.** Tic voi olla itsenäinen tai laajempaan kokonaisuuteen kuten Touretten oireyhtymään liittyvä motorinen tai vokaalinen häiriö. Tutkimusnäyttö botuliinihoidosta on niukkaa. Eräässä 18 potilaan kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa todettiin, että onabotulinumtoksiini A:lla hoidetuilla yksinkertaisen motorisen tic-oireen ilmaantumistiheys väheni tilastollisesti merkitsevästi lumetta saaneisiin verrattuna. Myös tic-oireet lievittyivät, mutta subjektiivinen hyöty jäi vähäiseksi (Marras ym. 2001). Avoimessa 15 potilaan seurannassa botuliinihoito (onabotulinumtoksiini A) tehosi vähintään kohtalaisen hyvin 89 %:ssa tic-oireista ja tic-liikkeen suorittamistarve lieveni tai jopa loppui kokonaan. Botuliinin teho säilyi ainakin 11 hoitokerran ajan (Rath ym. 2010). Botuliini voi olla avuksi esimerkiksi tic-liikehäiriön ja siihen liittyvän stigman lieventämisessä.

Botuliinin lihasrelaksaatiovaikutusta on käytetty hyväksi myös muun muassa fokaalisten myoklonioiden, myokymian, palataalisen vapinan sekä ”painful legs and moving toes”- ja ”stiff person” -oireyhtymien hoidossa. Kontrolloituja tutkimuksia ei ole.

**KYÖSTI SOTANIEMI, LKT, neurologian dosentti**  
Oulun yliopisto, neurologian klinikka

**SIDONNAISUUDET**  
Ei sidonnaisuuksia

## Autonomiset häiriöt ja kipu

Botuliinin vaikutusta autonomisen hermoston toimintaan voidaan hyödyntää sekä itsenäisinä autonomisen hermoston häiriöinä ilmenevien että muihin neurologisiin sairauksiin liittyvien oireiden hoidossa. Botuliinia voidaan käyttää paikallisen liihakiloilun (esim. gustatorinen hikoilu, Rossin oireyhtymä) lievittämisessä, syljen erityksen vähentämisessä (esim. nieluhalvaus- tai Parkinson-potilaalla) sekä urologisten ongelmien hoidossa keskushermosto- ja selkäydinsairauksissa (Naumann ym. 2008, Esquenazi ym. 2010, Evidente ja Adler 2010, Vaarala ym. 2010) (Lindberg ym. tässä numerossa). Lisäksi botuliinilla on kipua ja mahdollisesti myös tulehdusta lievittävää vaikutusta (Soinila ja Haanpää, tässä numerossa).

## Lopuksi

Botuliini on osoittautunut käänteentekeväksi edistysaskeleeksi liikehäiriöiden hoidossa. Botuliinin hermo-lihasliitosvaikutukset tunnetaan hyvin, mutta tiedot vaikutuksista muihin hermovälitysmekanismeihin ja keskushermostoon ovat niukat. Pitkästä käyttökokemuksesta huolimatta avoimia kysymyksiä liittyy myös moniin ruiskutusteknisiin menettelyihin sekä optimaalisen lääkekonsentraation ja -annoksen valintaan. Lisätietoa kaivataan niin ikään eri botuliinivalmisteiden käyttöaihekohtaisista soveltuvuuseroista ja pitkäaikaiskäytön vaikutuksista. Botuliini on oikein käytettynä osoittautunut varsin turvalliseksi. Se on kuitenkin vahvin tunnettu biologinen hermomyrkkö, ja sen potentiaaliset vaarat on aina syytä pitää mielessä. ■

**KIRJALLISUUTTA**

- Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, ym. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011; 18:5–18.
- Benecke R, Frei K, Comella CL. Treatment of cervical dystonia. Kirjassa: Truong D, Dressler D, Hallet M, toim. Manual of botulinum toxin therapy. New York: Cambridge University Press 2009, s. 29–42.
- Bhidayasiri R, Cardoso F, Truong DD. Botulinum toxin in blepharospasm and oromandibular dystonia: comparing different botulinum toxin preparations. *Eur J Neurol* 2006;13 Suppl 1:21–9.
- Brin MF, Lyons KE, Doucette J, ym. A randomized, double-masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology* 2001;56:1523–8.
- Cole R, Hallet M, Cohen LG. Double-blind trial of botulinum toxin for treatment of focal hand dystonia. *Mov Disord* 1995;10:466–71.
- Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, ym. Botulinum toxin A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(a);1:CD0003633.
- Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, ym. Botulinum toxin type A therapy for hemifacial spasm. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(b);1:CD004899.
- Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol* 2011;10:148–61.
- Esquenazi A, Novak I, Sheean G, Singer BJ, Ward AB. International consensus statement for the use of botulinum toxin treatment in adults and children with neurological impairments – introduction. *Eur J Neurol* 2010;17 Suppl 2:1–8.
- Evidente VGH, Adler CH. An update on the neurologic applications of botulinum toxins. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10:338–44.
- Frei K, Truong DD, Dressler D. Botulinum toxin therapy of hemifacial spasm: comparing different therapeutic preparations. *Eur J Neurol* 2006;13 Suppl 1:30–5.
- Gill HS, Kraft SP. Long-term efficacy of botulinum toxin a for blepharospasm and hemifacial spasm. *Can J Neurol Sci* 2010;37:631–6.
- Jankovic J, Schwartz K, Clemence W, Aswad A, Mordaunt J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Mov Disord* 1996; 11:250–6.
- Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 2001;248 Suppl 1:21–4.
- Kruisdijk JJ, Koelman JH, Ongerboer de Visser BW, de Haan RJ, Speelman JD. Botulinum toxin for writer’s cramp: a randomised, placebo-controlled trial and 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:264–70.
- Marras C, Andrews D, Sime E, Lang AE. Botulinum toxin for simple motor tics: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Neurology* 2001;56:605–10.
- Naumann M, So Y, Argoff CE, ym. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review). Report of the Therapeutics Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70:1707–14.
- Novak I, Campbell I, Boyce M, Fung VSC. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for cervical dystonia and other causes of hypertonia of the neck: international consensus statement. *Eur J Neurol* 2010;17 Suppl 2:94–108.
- Olver J, Esquenazi A, Fung VSC, Singer BJ, Ward AB. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for lower limb disorders of movement and muscle tone in adults: international consensus statement. *Eur J Neurol* 2010;17 Suppl 2:57–73.
- Pahwa R, Busenbark K, Swanson-Hyland EF, ym. Botulinum toxin treatment of essential head tremor. *Neurology* 1995; 45:822–4.
- Pappert EJ, Germanson T, Myobloc/Neurobloc European Cervical Dystonia Study Group. Botulinum toxin type B vs type A in toxin-naïve patients with cervical dystonia: randomized, double-blind, noninferiority trial. *Mov Disord* 2008;23:510–7.
- Peckham EL, Lopez G, Shamim EA, ym. Clinical features of patients with blepharospasm: a report of 240 patients. *Eur J Neurol* 2011;18:382–6.
- Rath JJ, Tavy DL, Wertenbroek AA, van Woerkom TC, de Bruijn SF. Botulinum toxin type A in simple motor tics: short-term and long-term treatment-effects. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:478–81.
- Rudzinska M, Wojcik M, Szczudlik A. Hemifacial spasm non-motor and motor-related symptoms and their response to botulinum toxin therapy. *J Neural Transm* 2010;117:756–72.
- Shaw L, Rodgers H, Price CI, ym. BoTULS: a multicentre randomized controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Health Technol Assess* 2010;14:1–113.
- Shaw LC, Price CI, van Wijck FM, ym. Botulinum toxin for the upper limb after stroke (BoTULS) trial: Effect on impairment, activity limitation and pain. *Stroke* 2011;42:1371–9.
- Sheean G, Lannin NA, Turner-Stokes L, Rawicki B, Snow BJ. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for upper-limb hypertonicity in adults: international consensus statement. *Eur J Neurol* 2010;17 Suppl 2:74–93.
- Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, ym. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): Report of the Therapeutics Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008(a);70:1699–706.
- Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, ym. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review). Report of the Therapeutics Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008(b);70:1691–8.
- Vaarala M, Perttilä I, Hellström P. Botuliini auttaa myös urologisissa ongelmassa. *Duodecim* 2010;126:2511–7.
- Yoshimura DM, Aminoff MJ, Tami TA, Scott AB. Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin. *Muscle Nerve* 1992;15:1045–9.

**Summary**

**Neurologic indications of botulin in adults**

Botulin is established as first-line treatment in cervical dystonia, blepharospasm, hemifacial spasm and stroke-related spasticity of the distal parts of the upper limb. In addition, many other motor disorders and muscular hyperactivity states and neurologic symptoms and manifestations, in which temporary muscle paralysis, analgesic properties and effects on the functioning of the autonomic nervous system brought about by botulin can be utilized, have become indications for use. With proper dosage, botulin has proven to be safe even in prolonged use, the effect usually lasting for years.