

# Botuliini kivun hoidossa

Botuliinin viralliset käyttöaiheet ovat spastinen kierokaula, hemifasiaalispasmi, luomikouristus, aivohalvauksen jälkeinen yläraajan spastisuus ja vaikea hikirauhasten liikatoiminta. Viimeksi mainittua lukuun ottamatta näihin kaikkiin voi liittyä merkittävää kipua, jonka on osoitettu lievittyneen botuliinihoidolla. Dystoniassa ja spastisuudessa botuliinin käyttö perustuu paikalliseen kolinergisten hermopäätteiden lamaamiseen. Hermolamaus ilmaantuu vasta useiden päivien kuluttua ruiskutuksesta, mutta potilaat kokevat usein kivun lievittyvän lähes välittömästi. Vaikka osa välittömästä vasteesta voi selittyä lumevaikutuksella, on päätelty, että botuliinilla on kolinergisen lamauksen lisäksi erillinen analgeettinen vaikutus.

**Molemmat** kliinisessä käytössä olevat botuliinin alatyypit koostuvat kahdesta ketjusta. Raskasketju kiinnittää botuliinin solukalvolle avautuneen eksoytoosirakkulan sisäpinnalle. A-tyyppin botuliinin reseptori on SV2-proteiini ja B-tyyppin botuliinin synaptotagmiini. Rakkulan sulkeutuessa uudelleen botuliinikompleksi sulautuu rakkulakalvon osaksi niin, että kevytketju jää rakkulan ulkopinnalle ja irtautuu siitä myöhemmin sytoplasmaan. A-tyyppin botuliinin kevytketju inaktivoi SNAP 25 -proteiinia ja B-tyyppin botuliinin ketju synaptobreviinia. Molemmat ovat entsyymejä, joiden avulla asetyylikoliinirakkula kiinnittyy uudelleen solukalvoon ennen seuraavaa eksoytoosia (KUVA) (Jahn 2006). Botuliinin vaikutus häviää vähitellen 3–4 kuukauden kuluessa sitä mukaa kuin proteaasit hajottavat reseptoreistaan irronneita botuliiniketjuja. Tästä seuraa, että kliinisillä käyttöannoksilla botuliinin vaikutus ei ole pysyvä, ei myöskään mahdollinen haittavaikutus.

Asetyylikoliinilla ei ole merkittävää osuutta primaarissa kipujärjestelmässä, joten tässä kuvatulla mekanismilla ei saavuteta suoraa analgesiaa. Lihastonuksen lisääntyminen heikentää verenkiertoa, mikä johtaa lihaksen iskemiaan, pH-arvon pientymiseen ja bradykiniinin synteisiin. Bradykiniini toimii nosiseptiivisen järjestelmän välittäjäaineena. Botuliinilla saavutetaan merkittävä välillinen kivunlievitys tiloissa, joihin liittyy lihaksen dystonia tai spastisuus.

Kokeellisissa kiputiloissa botuliini estää P-aineen (substance P), kalsitoniniinigeenin tuottaman peptidin (CGRP), eksitatoristen aminohappojen ja ATP:n vapautumista (Qerama ym. 2010). Botuliinin suoralle analgeettiselle vaikutukselle on siis olemassa teoreettinen perusta. Myös siitä on kokeellista näyttöä, että botuliini estää sympaattisten hermopäätteiden noradrenaliinirakkuloiden tyhjentymistä. Tämä voisi selittää botuliinin vaikutuksen sympaattisen hermoston kautta välittyvään kipuun (Morris ym. 2002). Botuliini vähentää perifeeristen kipupäätteiden neurogeenista inflammaatiota ja hyperalgesiaa välittävän reseptorin (TRPV1) ekspressiota. Siten se estää neurogeenista tulehdusta ja siihen liittyvää hyperalgesiaa (Apostolidis ym. 2005).

## Dystonia ja spastisuus

Suurimmalla osalla neurologisten yksiköiden botuliinipotilaista hoidon aiheena on dystonia eli aivoperäinen lihastonuksen säätelyhäiriö, jonka syy on tuntematon (Sotaniemi, tässä numerossa). Toistuva staattinen kuormitus, erityisesti yhdistyneenä ergonomisesti hankaliin asentoihin, altistaa paikallisen dystonian kehittymiselle. Esimerkkejä ovat kirjoituskouristus käden koukistajalihaksissa tai vaskipuhaltajan poskilihasten kouristus. Lievässä dystoniassa kipu ei yleensä ole merkittävä ongelma, mutta dystonian vaikeutuessa jatkuva lihaskouristus

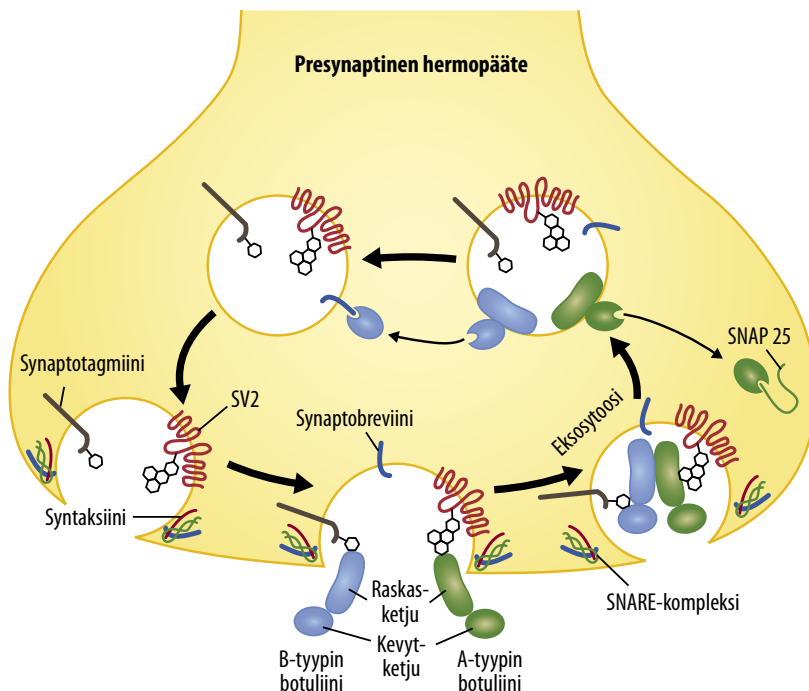
johtaa lihaksen iskeemiseen kipuun. Paikallisen dystonian tai spastisuuden aiheuttama toimintahäiriö voi johtaa laajempiin kompensatiomuutoksiin, pakkoasentoihin, poikkeavaan tuki- ja liikuntaelimestön kuormitukseen sekä sekundaariseen kipuun. Näin ollen dystonisen tai spastisen lihaksen hoito on useimmiten myös kivun hoitoa.

A-tyypin botuliinin teho servikaalisessa dystoniassa on osoitettu 13 satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa (Costa ym. 2005a). Kaikissa tutkimuksissa päätetapahtumana oli spastisuuden ohella kipu. Kivunlievitys oli 12-kertainen lumeeseen verrattuna. B-tyypin botuliinin teho on osoitettu kolmessa kontrolloidussa tutkimuksessa, joiden aineistoon kuului kaikkiaan 308 potilasta (Costa ym. 2005b). Julkaistujen meta-analyyseistä perusteella A- ja B-tyypin botuliinin tai eri A-tyypin botuliinivalmisteiden välillä ei näyttäisi olevan merkitseviä eroja kivunlievityksessä.

Luomikouristuksessa ja hemifasiaalispasmisissa kipu ei yleensä ole kliininen ongelma, eikä kipua ole näitä koskevilla tutkimuksilla määritelty päätetapahtumaksi.

A-tyypin botuliini vähensi aivohalvauksen jälkeistä spastisuudesta johtuvaa hartiakipua viiden satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen meta-analyyseissä (Singh ja Fitzgerald 2010). Ero lumeryhmään verrattuna havaittiin kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua tehdyissä arvioissa. Tuoreessa kontrolloidussa tutkimuksessa A-tyypin botuliini vähensi spastisuudesta johtuvaa kipua vuoden kuluttua toistuvien botuliinipistosten jälkeen (Shaw ym. 2011). Päätelmien vahvuutta heikentävät tutkimusten osittain ristiriitaiset tulokset ja yksittäisten tutkimusten pienehköt potilasmäärät.

Botuliinin teho MS-potilaan spastisuuden hoidossa on osoitettu lukuisissa tutkimuksissa viimeisten 20 vuoden aikana. Merkittävim-



**KUVA.** Botuliinin vaikutusmekanismi presynaptisessa hermopääteessä. A-tyypin botuliinin reseptori on SV2-proteiini ja B-tyypin botuliinin synaptotagmiini. A-tyypin botuliinin kevytketju inaktivoi SNAP 25 -proteiinia, B-tyypin botuliinin kevytketju puolestaan synaptobreviinia. SNAP 25 ja synaptobreviini (ja syntaksiini) ovat pieniä konservoituneita SNARE-proteiineja, joiden avulla asetyylikoliinirakkula yhdistyy presynaptiseen solukalvoon. Jos SNARE-proteiinien vaikutus inaktivoidaan, SNARE-kompleksin muodostuminen ja asetyylikoliinin vapautuminen estyy.

mät spastisuuden aiheuttamat ongelmat koi-  
tuvat alaraajojen lähentäjistä ja koukistajista,  
joiden hoito vaatisi suuria annoksia. Hoidon  
turvallisuutta, annos-vastesuhdetta ja kustan-  
nustehokkuutta on selvitelty vain yhdessä tut-  
kimuksessa (Habek ym. 2010). Sellaisia kont-  
rolloituja tutkimuksia ei ole julkaistu, joissa  
kipu olisi ensisijaisena päätetapahtumana.  
Näistä syistä botuliini ei toistaiseksi ole MS-  
potilaan spastisuuteen liittyvän kivun ensisi-  
jainen hoito.

## Autonomiset häiriöt

Botuliini lamaa autonomisen hermoston koli-  
nergisia hermopäätteitä, joten siitä on etsitty  
hoitokeinoa useisiin viskeraalisiin kiputiloi-  
hin. Kahdeksassa satunnaistetuissa kontrol-  
loidussa tutkimuksessa on osoitettu, että m.  
detrusor vesicaeen injisoitu A-tyyppin botuliini  
lievittää rakon dyssynergiaa (Duthie ym.  
2007). Tutkimusasetelmat vaihtelivat eri tut-  
kimuksissa, joten optimaalista hoitotapaa ei  
ole voitu määrittellä.

Botuliinin tehoa sfinkterispasmin hoidossa  
on verrattu kirurgisen hoidon vaikutukseen 80  
potilaan satunnaistetussa aineistossa. Botuliini-  
ryhmässä paraneminen oli hitaampaa ja myös  
uusiutumisia oli enemmän kuin kirurgista hoi-  
toa saaneiden ryhmässä (Nasr ym. 2010).

Botuliini ei ollut lumetta tehokkaampi yh-  
dyntäkivun lievittäjä satunnaistetussa tutki-  
muksessa, jonka aineistoon kuului 64 emätti-  
men eteisen kivusta kärsivää potilasta (Peter-  
sen ym. 2009).

## Päänsärky

Botuliinin teho migreenin hoidossa tuli ilmi  
sattumalta, kun kasvoihin kosmeettisista syistä  
hoitoa saaneet potilaat ilmoittivat migreenin-  
kin parantuneen. Myös tämä vaikutus perus-  
tunee migreenin ja lihasjännityksen väliseen  
yhteyteen (Gazerani ym. 2010). Tarkka meka-  
nismi on selvittämättä, mutta jokainen pään-  
särkypotilaita hoitava lääkäri tuntee ilmiön.  
Kahdessa laajassa satunnaistetussa ja sokkou-  
tetussa tutkimuksessa on äskettäin saatu näyt-  
tö botuliinin tehosta kroonisen migreenin hoi-

dossa (Haanpää ja Harno, tässä numerossa).

Kaularankaperäisen päänsäryn botuliinihoi-  
dosta on julkaistu kaksi satunnaistettua tutki-  
musta. Toisessa niistä saatiin positiivinen vas-  
te, toisessa ei (Sycha ym. 2004). Useat tapaus-  
selostukset ja kaksi avointa tutkimusta ovat  
antaneet viitettä siitä, että A-tyyppin botuliinilla  
saattaa olla suotuisa vaikutus hoitoresistenttiin  
kolmoishermostosärkyyn (Piovesan ym. 2005,  
Türk ym. 2005). Sarjoittaisesta päänsärystä  
on julkaistu yksi pieni avoin tutkimus, jonka  
mukaan episodittaisessa säryssä botuliinista ei  
ole hyötyä mutta kroonistunut särky lievenee  
osalla potilaista botuliiniruiskeiden jälkeen  
(Sostak ym. 2007). Kummastakaan kiputilasta  
ei ole julkaistu satunnaistettuja kontrolloituja  
tutkimuksia.

## Neuropaattinen kipu

Botuliinin analgeettisesta tehosta neuropaat-  
tisessa kivussa on näyttöä sekä kokeellisesta  
että kliinisestä tutkimuksesta (Argoff 2010,  
Finnerup ym. 2010). Ensimmäisessä kliinises-  
sä satunnaistetussa kaksoissokkotutkimukses-  
sa 29 potilasta sai ruiskeina kipualueen ihon  
alle joko A-tyyppin botuliinia tai keittosuolaa  
(Ranoux ym. 2008). Ruiskeita annettiin 1–2  
cm:n välein koko kivuliaalle alueelle. Tutki-  
muksen otettiin mukaan potilaita, joilla oli  
kivulias ääreishermovamman jälkitila tai post-  
herpeettinen neuralgia ja dynaaminen mekaa-  
ninen allodynia eli tila, jossa kevyt liikkuva är-  
syke iholle on kivulias. Botuliini vähensi kipua  
merkittävästi seurantaviikkoina 2–14, ja ainoa  
haitta oli pistosten kivuliaisuus. NNT-luku  
50 %:n kivunlievitykseen neljän viikon kulut-  
tua oli 3,70 ja 12 viikon kuluttua 2,03.

Toisessa satunnaistetussa, vaihtovuoroises-  
sa kaksoissokkotutkimuksessa (18 potilasta)  
ihonsisäiset botuliiniruiskeet vähensivät mer-  
kitsevästi kipua diabeettisilla neuropatiapot-  
tilailla (Yuan ym. 2009). Potilaat saivat kum-  
paankin jalkateränsä 50 yksikköä botuliinia  
jaettuna 12 pistoskohtaan jalkapöydän päälle.  
Kaikkiaan 44 %:lla potilaista botuliinilla saa-  
vutettiin vähintään kolmen yksikön kivunlie-  
vitys arvioituna VAS-janalla (visual analogue  
scale), jossa asteikko on yhdestä kymmeneen. 2427

## YDINASIAT

- ▶▶ Botuliinin teho on osoitettu dystonian ja spastisuuden hoidossa sekä toiminnallisen haitan vähentämisellä että kivun lievittymisellä mitattuna.
- ▶▶ Botuliinilla on hermolamauksen lisäksi suora analgeettinen vaikutus.
- ▶▶ Satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset ovat osoittaneet botuliinihoidon analgeettisen tehon aivohalvauksen jälkeisessä hartiakivussa, virtsarakon toimintahäiriöön liittyvässä kivussa, kroonisessa migreenissä, eräissä neuropaattisissa kiputiloissa, purentalihasten yliaktiivisuudessa ja lateraalissa epikondyliitissä.

Kolmannessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa 60 postherpeettisestä neuralgiasta kärsivää potilasta sai lumetta, lidokaiinia tai 100 yksikköä A-tyyppin botuliinia kipualueelle (Xiao ym. 2010). Botuliini lievitti kipua merkittävästi tehokkaammin kuin lume tai lidokaiini seitsemän vuorokauden ja kolmen kuukauden aikavälillä. Verrokkeihin nähden botuliinilla hoidetut potilaat käyttivät vähemmän vahvoja kipulääkkeitä ja heidän unensa laatu oli parempaa.

### Monimuotoinen alueellinen kipuoireyhtymä (CRPS)

Tyyppin 1 CRPS on krooninen, sympaattisen hermoston kautta välittyvä kiputila, johon ei liity tunnettua hermovauriota (aik. sympaattinen refleksidystrofia). A-tyyppin botuliinin analgeettinen teho tähän oireyhtymään osoitettiin pienessä, yhdeksän potilaan vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, jossa aine pidensi bupivakaiiniruiskeella aikaansaadun sympaattisen johtopuudutuksen vaikutusajan seitsenkertaiseksi (Carroll ym. 2009). Toisessa, avoimessa tutkimuksessa 14 vaikeasta allodynasta kärsivää CRPS-potilasta sai botuliinia kipualueelle, mutta kenenkään allodynian ei lievittänyt. Koska hoito oli erittäin kivulias, tutkimus keskeytettiin (Safarpour ym. 2010).

### Purentaelinten sekä tuki- ja liikuntaelimestön kiputilat

Puremalihasten jännittyneisyyteen liittyvä päänsärky on analoginen niskaperäisen tensio-tyyppisen päänsäryn kanssa. Botuliinin teho kivun lievittäjänä purentalihasten yliaktiivisuudesta eli bruksismista kärsivillä potilailla on osoitettu satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa (von Lindern ym. 2003). Leukanivelen toimintahäiriöön liittyvän kivun hoidossa A-tyyppin botuliinin analgeettista vaikutusta on tutkittu yhdessä pienessä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, jonka tulos oli negatiivinen (Nixdorf ym. 2002).

Botuliinin vaikutuksesta niskakipuun on julkaistu tuore 14 tutkimusta ja yhteensä 183 potilasta käsittävä meta-analyysi (Langevin ym. 2011). Vain neljä tutkimusta täytti tiukat laatukriteerit, mutta kaikkien tutkimusten tulos oli yhdenmukainen: botuliinilla ei ole lumeesta poikkeavaa vaikutusta kipuun, toimintakykyyn tai potilaiden elämänlaatuun kuuden kuukauden seuranta-aikana.

Botuliinin tehosta alaselkäkipuun on julkaistu kolme satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, joissa oli yhteensä 123 potilasta (Waseem ym. 2011). Nämä tutkimukset eivät ole asetelmiltaan vertailukelpoisia. Vain yhdessä botuliiniruiskeilla saatiin aikaan merkitsevä kivunlievitys ja toimintakyvyn paraneminen lumeinjektioon verrattuna (Foster ym. 2001).

A-tyyppin botuliini lievitti merkittävästi olkanivelen artoosikipua 43 potilaan satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa (Singh 2009) ja polvinivelen artroplastian jälkeistä kipua 64 leikkauksen aineistossa (Singh ym. 2010). Botuliinin analgeettisesta vaikutuksesta erityyppisissä nivelkivuissa on julkaistu useita raportteja, mutta vaikutus on jäänyt lyhytaikaiseksi.

### Myofaskiaaliset kiputilat

A-tyyppin botuliini estää ATP:n vapautumista (Lawrence ym. 2010). ATP on tunnettu luurankolihasen nosiseptiivisten hermopäätteiden aktivaattori. Näyttö myofaskiaalisiin kipu-

tiloihin liittyvien liipaisin- eli triggerpisteiden botuliinikäsittelystä on jossain määrin ristiriitaista. Pisteisiin injisoitu A-tyyppin botuliini osoittautui satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa (145 potilasta) lumetta merkitsevästi paremmaksi kivunlievittäjäksi (Göbel ym. 2006). Botuliinin analgeettinen teho oli yhtä vahva kuin bupivakaiinin (Graboski ym. 2005) tai metyyliiprednisolonin, mutta sen vaikutus kesti pidempään (Porta 2000). Suomalaisessa 31 potilaan satunnaistetussa aineistossa liipaisinpisteisiin ruiskutetun botuliinin aiheuttama analgesia ei eronnut merkitsevästi keittosuolan vaikutuksesta (Ojala ym. 2006).

Viidenkymmenen plantaarifaskiittipotilaan aineistossa A-tyyppin botuliini lievensi kipua, vähensi faskian turvotusta ja paransi potilaiden kävelyä lumetta enemmän kolmen kuukauden kuluttua arvioituna (Huang ym. 2010).

A-tyyppin botuliini lievitti lateraaliseen epikondyliittiin liittyvää kipua neljässä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, joiden aineistoon kuului yhteensä 273 potilasta. Käden puristusvoimaa lääke ei kuitenkaan parantanut. Samansuuntainen tulos on saatu kuudessa avoimessa tutkimuksessa (Kalichman ym. 2011).

Lantionpohjan kroonisessa kiputilassa botuliiniruiskutus osoittautui lumetta tehokkaammaksi 60 naispotilaan satunnaistetussa tutkimuksessa (Abbott ym. 2006). Kolmentoista potilaan pilottitutkimuksessa A-tyyppin botuliinilla saatiin lumetta parempi vaste miesten lantionpohjan kroonisen kiputilan hoidossa (Gottsch ym. 2011).

## Lopuksi

Kokeellinen tutkimus on paljastanut useita eri mekanismeja, joiden kautta botuliinilla voi olla suora analgeettinen vaikutus. Botuliinihoidosta onkin haettu kliinisissä tutkimuksissa ratkaisua moniin vaikeisiin kiputiloihin. Sen teho on osoitettu toistetusti satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa dystonioiden ja spastisuuden lisäksi aivohalvauksen jälkeisessä hartiakivussa, virtsarakon toimintahäiriön liittyvässä kivussa, kroonisessa migree-

nissä, eräissä neuropaattisissa kiputiloissa, purentalihasten yliaktiivisuudessa ja lateraalissa epikondyliitissä. Ensimmäiset kansainväliset suositukset botuliinin käyttöaiheista on julkaistu viime vuonna (Esquenazi ym. 2010).

Botuliinin käyttö kivunhoitomenetelmänä on lääketieteellisesti perusteltua kiistattoman tutkimusnäytön osoittamissa indikaatioissa, mutta lääkkeen korkea hinta ja hoitoon usein liittyvä oheispalvelujen (esim. neurofysiologinen, endoskooppinen tai radiologinen injektion ohjaus) tarve rajoittavat käyttöaiheiden laajenemista. Jos jatkotutkimus vahvistaa yllä kuvatut, useissa tapauksissa vielä alustavat positiiviset vaikutukset, botuliinihoidosta hyötyvien potilaiden määrä tulee moninkertaistumaan nykyisestä. ■

**SEPPO SOINILA, ylilääkäri, professori (ma.)**  
TYKS, neurologian klinikka

**MAIJA HAANPÄÄ, ylilääkäri**  
Keskinäinen eläkevakuutusyhtiö Etera  
ja kipukonsultti  
HYKS, neurokirurgian klinikka

### SIDONNAISUUDET

**Seppo Soinila:** Osakeomistus (Orion)

**Maija Haanpää:** Asiantuntijapalkkio (Abbott, Astellas, Lilly, Pfizer, Sanofi-Pasteur), luontopalkkio (Boehringer-Ingelheim, Lilly, Medtronic, MSD, Mundipharma, Pfizer), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbott, Astellas, Medtronic, Pfizer)

## Summary

### Botulinum toxins for pain

We review the evidence of botulinum toxins in the treatment of pain. Main indications of botulinum toxin treatment, dystonia and spasticity, involve pain. Increasing evidence suggests direct analgesic effects of botulinum. Botulinum inhibits release of pain mediators (substance P, CGRP, excitatory amino acids, ATP, noradrenaline). Clinical trials have consistently shown analgesic effect of botulinum toxin in post-stroke shoulder pain, bladder dysfunction, chronic migraine, neuropathic pain, bruxism and lateral epicondylitis. Other pain conditions have been studied with yet uncertain results. It seems that the number of patients who would benefit from botulinum toxin treatment will increase considerably in the future.

**KIRJALLISUUTTA**

- Abbott JA, Jarvis SK, Lyons SD, Thomson S, Vancaille TG. Botulinum toxin type A for chronic pain and pelvic floor spasm in women. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:915–23.
- Apostolidis A, Popat R, Yangou Y, ym. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 2005;174:977–83.
- Argoff C. The emerging use of botulinum toxins for the treatment of neuropathic pain. *Pain Med* 2010;11:1750–2.
- Carroll I, Clark JD, MacKey S. Sympathetic block with botulinum toxin to treat complex regional pain syndrome. *Ann Neurol* 2009;65:348–51.
- Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, ym. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(a);1:CD003633.
- Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, ym. Botulinum toxin type B for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(b);1:CD004315.
- Duthie JB, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD005493.
- 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.
- Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. Recent advances in pharmacological treatment of neuropathic pain. *Med Rev* 2010;2:52.
- Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B. Botulinum toxin A and chronic low back pain: a randomized double-blind study. *Neurology* 2001;56:1290–3.
- Gazerani P, Au S, Dong X, ym. Botulinum neurotoxin type A (BoNTA) decreases the mechanical sensitivity of nociceptors and inhibits neurogenic vasodilation in a craniofacial muscles targeted for migraine prophylaxis. *Pain* 2010;151:606–16.
- Gottsch HP, Yang CC, Berger RE. A pilot study of botulinum toxin A for male chronic pelvic pain syndrome. *Scand J Urol Nephrol* 2011;45:72–6.
- Graboski CL, Gray DS, Burnham RS. Botulinum toxin A versus bupivacain trigger point injections for the treatment of myofascial pain syndrome: a randomized double blind crossover study. *Pain* 2005;118:170–5.
- Göbel H, Heinze A, Reichel G, ym. Efficacy and safety of single botulinum type A toxin complex treatment (Dysport®) for the relief of upper back

- myofascial pain syndrome: Results from a randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Pain* 2006;125:82–8.
- Habek M, Karni A, Balash Y, Gurevitch T. The place of the botulinum toxin in the management of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:592–6.
- Huang YC, Wei SH, Wang HK, Lieu FK. Ultrasonographic guided botulinum toxin type A treatment for plantar fasciitis: an outcome-based investigation for treating pain and gait changes. *J Rehabil Med* 2010;42:136–40.
- Jahn R. A neuronal receptor for botulinum toxin. *Science* 2006;312:540–1.
- Kalichman L, Bannuru RR, Severin M, Harvey W. Injection of botulinum toxin for treatment of chronic lateral epicondylitis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthr Rheum* 2011;40:532–8.
- Langevin P, Lowcock J, Weber J, ym. Botulinum toxin intramuscular injections for neck pain: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2011;38:203–14.
- Lawrence GW, Aoki KR, Dolly JO. Excitatory cholinergic and purinergic signaling in the bladder are equally susceptible to botulinum neurotoxin A consistent with co-release of transmitters from efferent fibers. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;334:1080–6.
- von Lindern JJ, Niederhagen B, Bergé S, Appel T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:774–8.
- Morris JL, Jobling P, Gibbins IL. Botulinum neurotoxin A attenuates release of norepinephrine but not NPY from vasoconstrictor neurons. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:2627–35.
- Nasr M, Ezzat H, Elsebae M. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: a randomized controlled trial. *World J Surg* 2010;34:2730–4.
- Nixdorf DR, Heo G, Major PW. Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenic orofacial pain. *Pain* 2002;99:465–73.
- Ojala T, Arokoski JP, Partanen J. The effect of small dose of botulinum toxin a on neck-shoulder myofascial pain syndrome: a double-blind, randomized, and controlled trial. *Clin J Pain* 2006;22:90–6.
- Petersen CD, Giraldi A, Lundvall L, Kristensen E. Botulinum toxin type A – a novel treatment of provoked vestibulodynia? Results from a randomized, placebo controlled, double blinded study. *J Sex Med* 2009;6:2523–35.
- Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA, Della Coletta MV, Werneck LC, Silberstein SD. An open study of botulinum A treatment of trigeminal neuralgia. *Neurology*

- 2005;65:1306–8.
- Porta M. A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. *Pain* 2000;85:101–5.
- Qerama E, Fuglsang-Frederiksen A, Jensen TS. The role of botulinum toxin in management of pain: an evidence-based review. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:602–10.
- Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol* 2008;64:274–83.
- Safarpour D, Salardini A, Richardson D, Jabbari B. Botulinum toxin A for treatment of allodynia of complex regional pain syndrome: a pilot study. *Pain Med* 2010;11:1411–4.
- Singh JA. Botulinum toxin therapy for osteoarticular pain: an evidence-based review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010;2:105–18.
- Singh JA, Fitzgerald PM. Botulinum toxin for shoulder pain: a cochrane systematic review. *J Rheumatol* 2010;38:409–18.
- Singh JA, Mahowald ML, Noorbalookhi S. Intraarticular botulinum toxin A for refractory painful total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2010;37:2377–86.
- Shaw LC, Price CI, van Wijck FM, ym. Botulinum toxin for the upper limb spasticity after stroke (botuls) trial: effect on impairment, activity limitation, and pain. *Stroke* 2011;40:1371–9.
- Sostak P, Krause P, Förderreuther S, Reinisch V, Straube A. Botulinum toxin type A-treatment in cluster headache: an open study. *J Headache Pain* 2007;8:236–41.
- Sycha T, Kranz G, Auff E, Schnider P. Botulinum toxin in the treatment of rare head and neck pain syndromes: a systematic review of the literature. *J Neurol* 2004;251 Suppl 1:119–30.
- Türk Ü, İlhan S, Recep A, Haydar S. Botulinum toxin and intractable trigeminal neuralgia. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:161–2.
- Waseem Z, Boulias C, Gordon A, Ismail F, Sheean G, Furlan AD. Botulinum toxin injections for low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1:CD008257.
- Xiao L, Mackey S, Hui H, Xong D, Zhang Q, Zhang D. Subcutaneous injection of botulinum toxin a is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med* 2010;11:1827–33.
- Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, ym. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009;72:1473–8.