Spasticita – patofyziologie a léčba

Petr Kaňovský

Department of Neurology and Clinical Neuroscience Center
Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University in Olomouc
University Hospital, Olomouc

Facultas Medicinae
Universitas Palackiana
Olomucensis

FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC

Pubmed – search term: „spasticity“ n = 14210

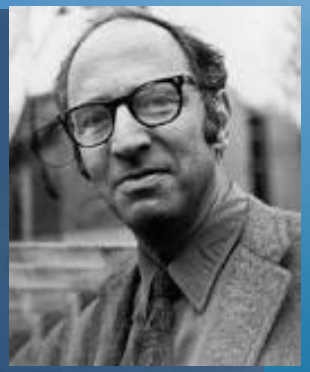
+ „pathofysiology“ n = 4796

Department of Neurology and Clinical Neuroscience Center
Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University in Olomouc
University Hospital, Olomouc

Facultas Medicinae Universitas Palackiana Olomucensis

FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC

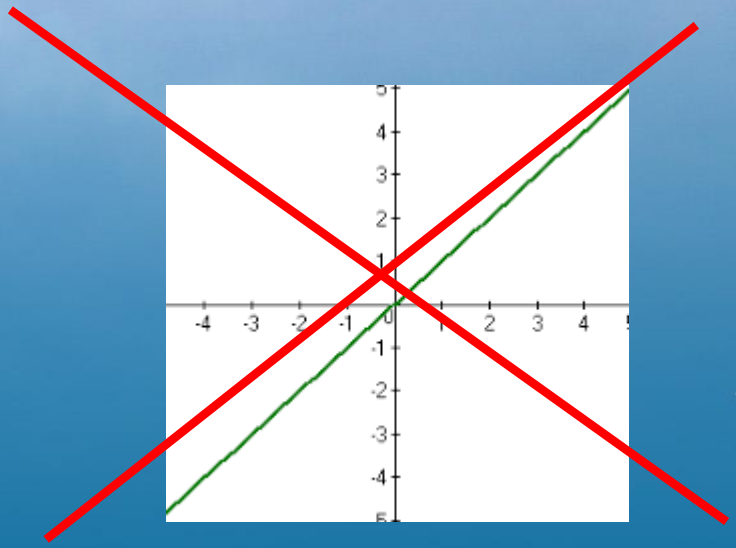
Thomas Samuel Kuhn (1962)



1. Předvědecká

2. Normální věda

3. Krizová věda



Tradiční definice spasticity je připisována Jamesi W. Lanceovi a jeho článku v Neurology (1980).

Ve skutečnosti je tento dokument pouze přepisem přednášky z 32. sjezdu AAN, která se konala v dubnu 1980 v New Orleans.

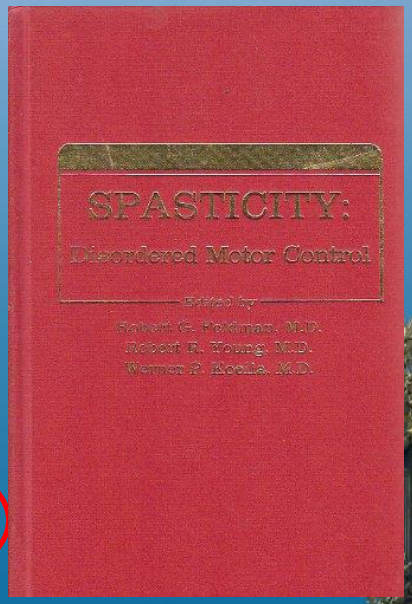
Pravá definice spasticity byla publikována Lancem a Burkem v roce 1974 a Lancem v kapitole knihy v roce 1980.

Lance JW. The control of muscle tone, reflexes and movement: Robert Wartenberg Lecture. Neurology 1980; 46: 1303 – 1313
Lance JW, Burke D. Mechanisms of spasticity. Arch Phys Med Rehabil 1974; 55: 332 – 337
Lance JW. Symposium synopsis in : Spasticity: disordered motor control, Feldman RG, Young RR, Koella W eds. ; Year Book, Chicago 1980: 485 - 494

opinions & reviews

The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture

James W. Lance, M.D.



Spasticity and decerebrate rigidity. Spasticity is the term applied to the increased resistance to muscle stretch experienced by a clinician attempting to flex or extend a limb in some patients with upper motor neuron lesions. During passive flex-

KEY WORDS: Movement; musculoskeletal system; physiology; proprioception; reflex

Mechanisms of Spasticity

James W. Lance, M.D., David Burke, M.D.

neurons are abnormally excitable. In spastic lower limbs, the stretch reflex shows two main features: (1) flexor and extensor excitation dependent on stretch velocity, and (2) flexor excitation and extensor inhibition dependent on the lengthening of the muscle during stretch (clasp-knife phenomenon). In the upper limbs patients with cerebral palsy

“Spasticity is a motor disorder characterised by a velocity dependent increase in tonic stretch reflexes (muscle tone) with exaggerated tendon jerks, resulting from hyperexcitability of the stretch reflex, as one component of the upper motoneurone syndrome”

James W Lance 1980

„Zdokonalování“ patofyziologického konceptu:

James Lance 1980
Peter Brown 1994
Geoff Sheean 2002
Jean-Michel Gracies 2005
Alberto Priori 2006
Geoff Sheean 2002,2009
Raymond Rosales a Petr Kaňovský 2011
Tony Ward 2012
Carlo Trompetto 2014

Syndrom horního motoneuronu
A. Pozitivní symptomy

Hyperreflexie a klonus

Spastická dystonie

Spasticita

Flexorové spazmy

Syndrom zavíracího nože

Efferentní pálení („drive“)

Asociované motorické poruchy

Ko-kontrakce

Abnormní kožní reakce (Babinski)

Syndrom horního motoneuronu
B. Negativní symptomy

Hypotonie v časných fázích

Hypodynamie a slabost

Svalová dyskoordinace

Excesivní svalová únavnost

Neobratnost, příznak tzv. „clumsy hand“

Typy svalové hyperreaktivity v syndromu horního motoneuronu

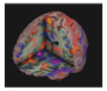
Type	Trigger	Disabling	Quantifiable at bedside
Stretch-sensitive			
Spasticity	Phasic stretch, at rest	–	+
Spastic dystonia	Tonic stretch, at rest	+	–
Spastic cocontraction	Voluntary command plus tonic stretch	+	–
Not stretch sensitive			
Pathological extrasegmental cocontraction (synkinesis; overflow; chorea; athetosis)	Voluntary command	+	–
Cutaneous and nociceptive reflexes	Cutaneous stimulation	+	–
Other	Coughing, breathing, yawning	±	–

Gracies 2005

ELSEVIER

Brain Research Reviews

Volume 40, Issues 1–3, October 2002, Pages 19-28



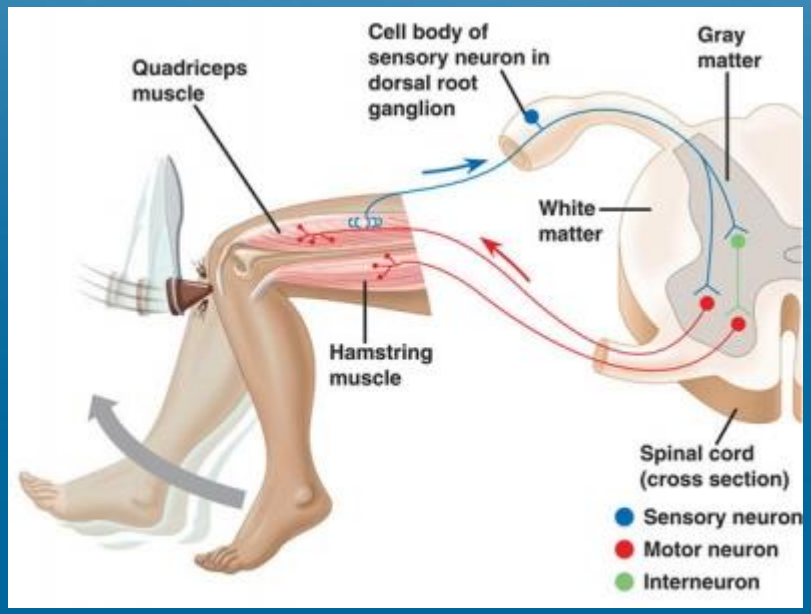
Review

Spinal interneurones; how can studies in animals contribute to the understanding of spinal interneuronal systems in man?

E Jankowska, I Hammar

Jankowska, Hammar 2002

Hyperreflexie a klonus



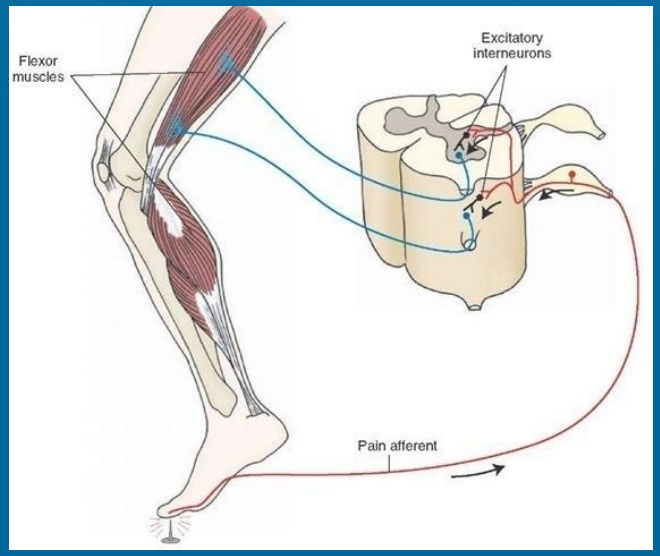
velocity-dependent & *lenght-dependent*

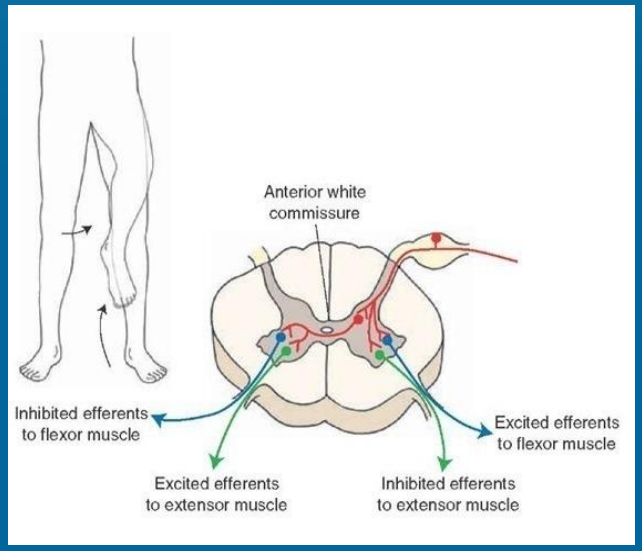
Flexorové spasmy

Flexorové spasmy jsou pouze **disinhibované** obyčejné flexorové reflexy.

U pacientů se syndromem horního motoneuronu je buď práh pro aktivaci flexorových reflexů snížen, anebo je „dráždivost“ flexorového reflexního systému zvýšena. Případně se jedná o kombinaci.

Aferentní částí reflexního oblouku polysynaptických flexorových reflexů je poměrně velká skupina aferentních vláken ze všech částí periferie (kůže, svaly, podkoží, klouby). Eferentní část jsou dostředivá vlákna ke svalům a to jak flexorům tak extenzorům.





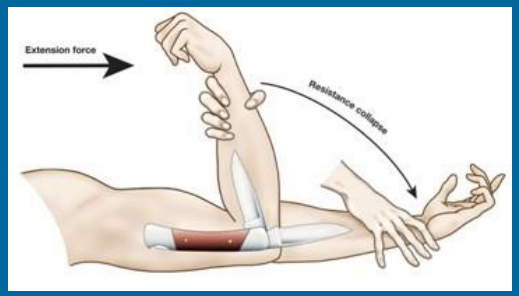
Fenomén zavíracího nože

Fenomén zavíracího nože je kombinací patologického tonického napínacího reflexu, modifikovaného aferentními vlákny sloužícími flexorovým reflexům.

Napínací tonický reflex způsobuje ve spastickém svalovém segmentu zvyšování svalového tonu. V určitém okamžiku ale odpor mizí a v pasivní flexi lze pokračovat zcela volně.

Při pasivním pohybu se protahuje daný sval, čímž redukuje excitabilitu tonického napínacího reflexu. Zároveň odpor, kladený pasivně vyvíjenému napětí, redukuje spastickou kompontentu prostým zpomalením pasivního pohybu.

Kombinace „velocity-dependent“ a „lenght-dependent“ vede k pomyslnému bodu, kde napínání je tak pomalé a protažený sval je již tak dlouhý, že excitabilita napínacího reflexu nedosahuje svého prahu a odpor mizí.



Eferentní pálení (Efferent drive)

Kontinuální svalové kontrakce, které se objevují, aniž jsou přítomny jakékoliv svalové kontrakce volní a jakákoliv senzorická zpětná vazba nebo stimulace (propirioceptivní, nociceptivní nebo kožní). Denny-Brown jej nazval spastickou dystonií.

Naprosto nezávislé na jakýchkoliv podmětech z periferie, jde o čistě eferentní fenomén.

Způsoben supraspinální aktivací alfa motoneuronů.

Asociované reakce

Forma synkineze, která vzniká na základě poruchy inhibice právě těchto asociovaných pohybů. Zřejmě se jedná o šíření eferentní aktivace alfa-motoneuronů.

Předpokládá se šíření těchto eferentních impůlzů cestou propriospinálních drah. Je zde výrazná korelace mezi mírou flexe u paretického pacienta a vynakládaném úsílí o pohyb jiné části těla.

U hemiparetických pacientů se zvýrazňuje spastické kontrakce flexorů horní končetiny při snaze o chůzi.

Porucha řízení motoriky (ko-kontrakce)

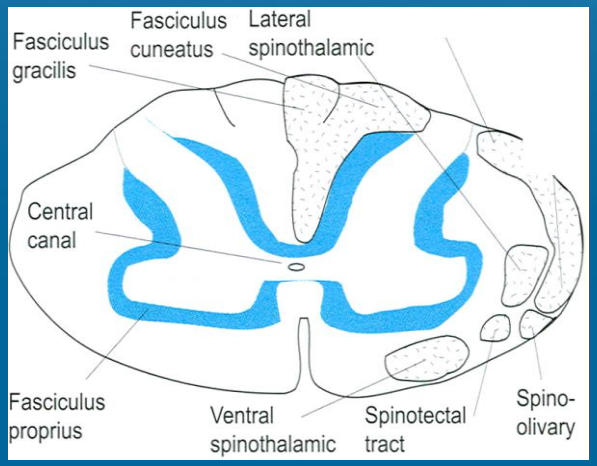
Clin Neurophysiol. 2002 Feb;113(2):292-7.

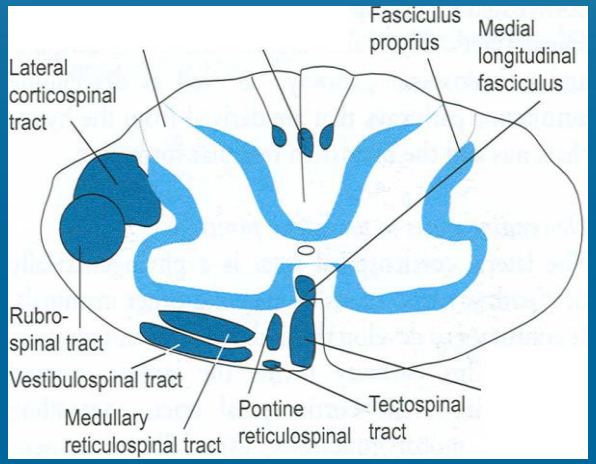
Reciprocal Ia inhibition in patients with asymmetric spinal spasticity.

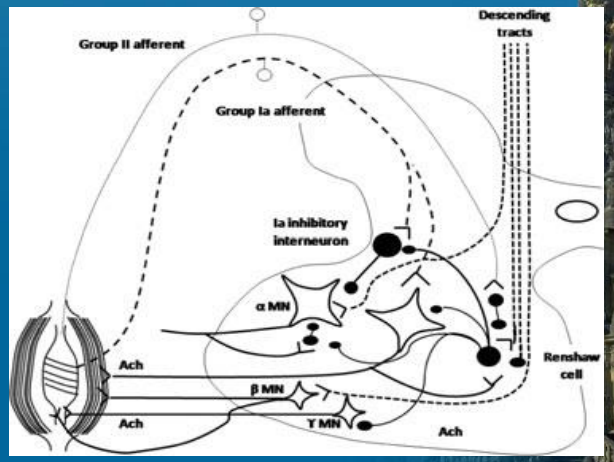
Okuma Y[1], Mizuno Y, Lee RG.

Spasticita není způsobena isolovanou lézí vlastní kortikospinální dráhy. Selektivní léze kortikospinální dráhy vede pouze k mírné paralýze.

Pouze léze jiných descendentních "parapyramidových" inhibičních cest (tektospinal, olivospinal, nigrospinal, rubrospinal) spolu s reorganizací zpětnovazebných okruhů způsobuje zvýšení svalového tonu typické pro spasticitu







Současný pohled na patofyziologii spasticity

Snížení inhibičních vstupů z kůry a bazálních ganglií vede k narušení modulace monosynaptické aferentace primárními Ia vlákny a polysynaptické aferentace z exteroreceptorů. Tato porucha modulace způsobuje hyperexcitabilitu spinálních alfa motoneuronů.

Spinální interneurony jsou "klíčovým hráčem" v této "modulační" fázi, protože mají schopnost pre-synaptické a reciproční inhibice (prostřednictvím Ia vláken).

Parapyramidální dráhy: mediální retikulospinální a vestibulospinální dráha; dorsální retikulospinální dráha

Důležitou roli při určování závažnosti spasticity zjevně hraje plasticita mozkové kůry, která je - za přítomnosti klasické léze motorických struktur - schopna zapojit do kontroly svalového tonu a pohybu primárně non-motorické struktury.

Současná definice spasticity, její patofyziologie a klinická klasifikace

Defining spasticity: a new approach considering current movement disorders terminology and botulinum toxin therapy

Dirk Dressler[1] · Roongroj Bhidayasiri[2] · Saeed Bohlega[3] · Pedro Chana[4] · Hsin Fen Chien[5] · Tae Mo Chung[6] · Carlo Colosimo[7] · Markus Ebke[8] · Klemens Fedoroff[9] · Bernd Frank[10] · Ryuji Kaji[11] · Petr Kanovsky[12] · Serdar Koçer[13] · Federico Micheli[14] · Olga Orlova[15] · Sebastian Paus[16] · Zvezdan Pirtosek[17] · Maja Relja[18] · Raymond L. Rosales[19] · José Alberto Sagástegui-Rodríguez[20] · Paul W. Schoenle[21] · Gholam Ali Shahidi[22] · Sofia Timerbaeva[23] · Uwe Walter[24] · Fereshte Adib Saberi[25]

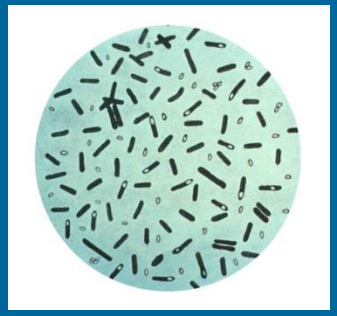
Received: 23 October 2017 / Revised: 17 January 2018 / Accepted: 18 January 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

system: Spasticity describes involuntary muscle hyperactivity in the presence of central paresis. The involuntary muscle hyperactivity can consist of various forms of muscle hyperactivity: *spasticity sensu strictu* describes involuntary muscle hyperactivity triggered by rapid passive joint movements, *rigidity* involuntary muscle hyperactivity triggered by slow passive joint movements, *dystonia* spontaneous involuntary muscle hyperactivity and *spasms* complex involuntary movements usually triggered by sensory or acoustic stimuli. Spasticity can be described by a documentation system grouped along *clinical picture* (axis 1), *aetiology* (axis 2), *localisation* (axis 3) and *additional central nervous system deficits* (axis 4). Our new definition allows distinction of spasticity components accessible to BT therapy and those inaccessible. The documentation sheet presented provides essential information for planning of BT therapy.

Dressler et al.; J Neurol 2018

Botulinum toxin A je jedním ze 7 sérotypů botulotoxinu produkovaného Gram-pozitivní tyčinkovitou, anaerobní a sporulující bakterií.
Termín *Clostridium botulinum* je v současnosti používán k popisu různorodé skupiny patogenních bakterií, které spojuje schopnost produkovat botulotoxin: *C. botulinum I - IV*, *C. butyricum* and *C. baratii.*

Properties	Group I	Group II	Group III	Group IV
Toxin Types	A, B, F	B, E, F	C, D	G
Proteolysis	+	–	weak	–
Saccharolysis	–	+	–	–
Disease host	human	human	animal	–
Toxin gene	chromosome/plasmid	chromosome/plasmid	bacteriophage	plasmid
Close relatives	C. sporogenes, C. putrificum	C. butyricum, C. bejernickii	C. haemolyticum, C. novyi type A	C. subterminale, C. haemolyticum

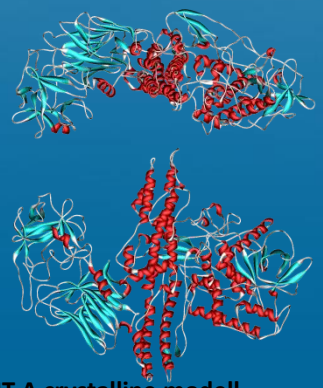


***Clostridium botulinum* v optickém (vlevo) and elektronovém (vpravo) mikroskopu**

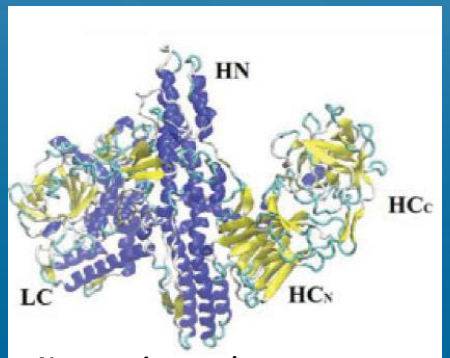
Botulinové neurotoxiny jsou secernovány bakteriemi jako multimerické komplexy spojené s netoxickými proteiny které jsou exprimovány geny v blízkosti genu neurotoxinového.

Tyto proteinové komplexy varírují mezi 300 kDa a 900 kDa a existují jako střední (medium, M), velké (large, L) and extra velké (extra large, LL) formy. Všechny sestávají z neurotoxinu (150kDa), netoxického „ neurotoxin-binding“ proteinu (NBP) a nebo non-toxického non-hemaglutininového komponentu (NTNH).

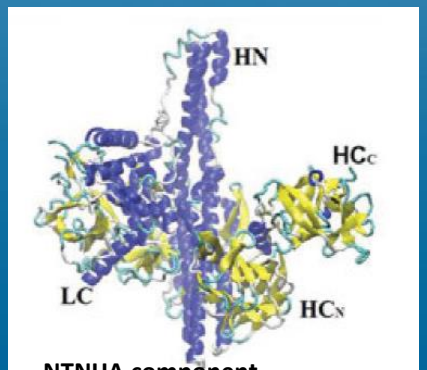
L and LL formy sestávají z 150 kDa řetězce a setu NBP/NTHN proteinů a několika hemaglutininových (HA) proteinů, označovaných jako „neurotoxin-associated proteins“ (NAP); tyto tvoří až 70% celkové molekulární hmotnosti botulotoxinového komplexu.



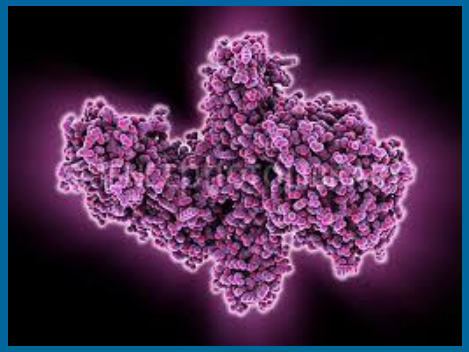
BoNT A crystalline modell

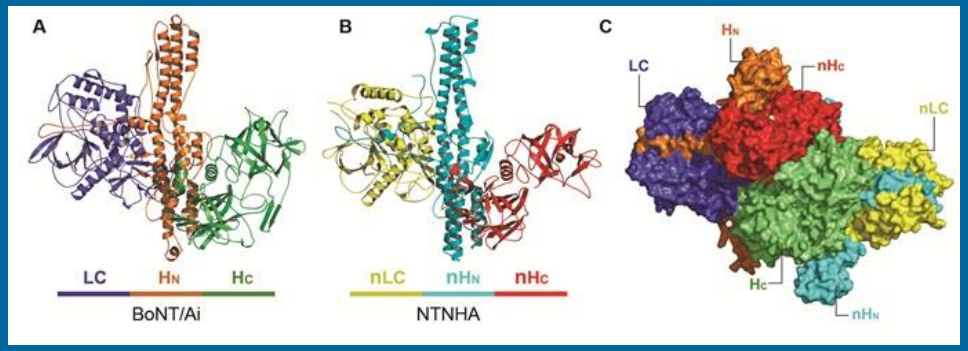


Neurotoxin complex

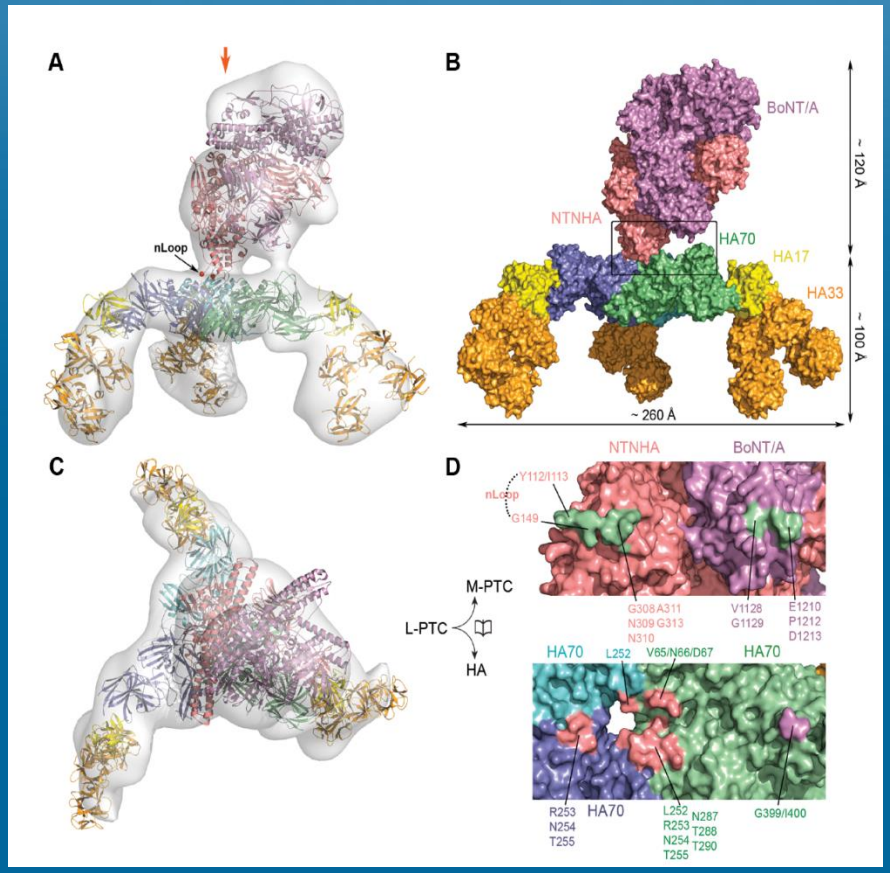


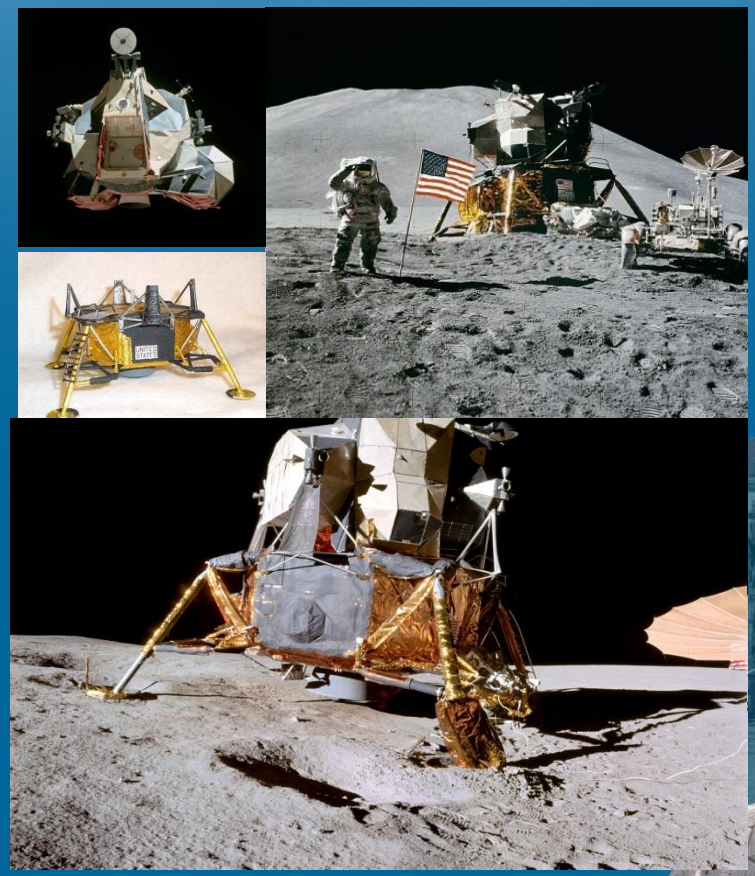
NTNHA component



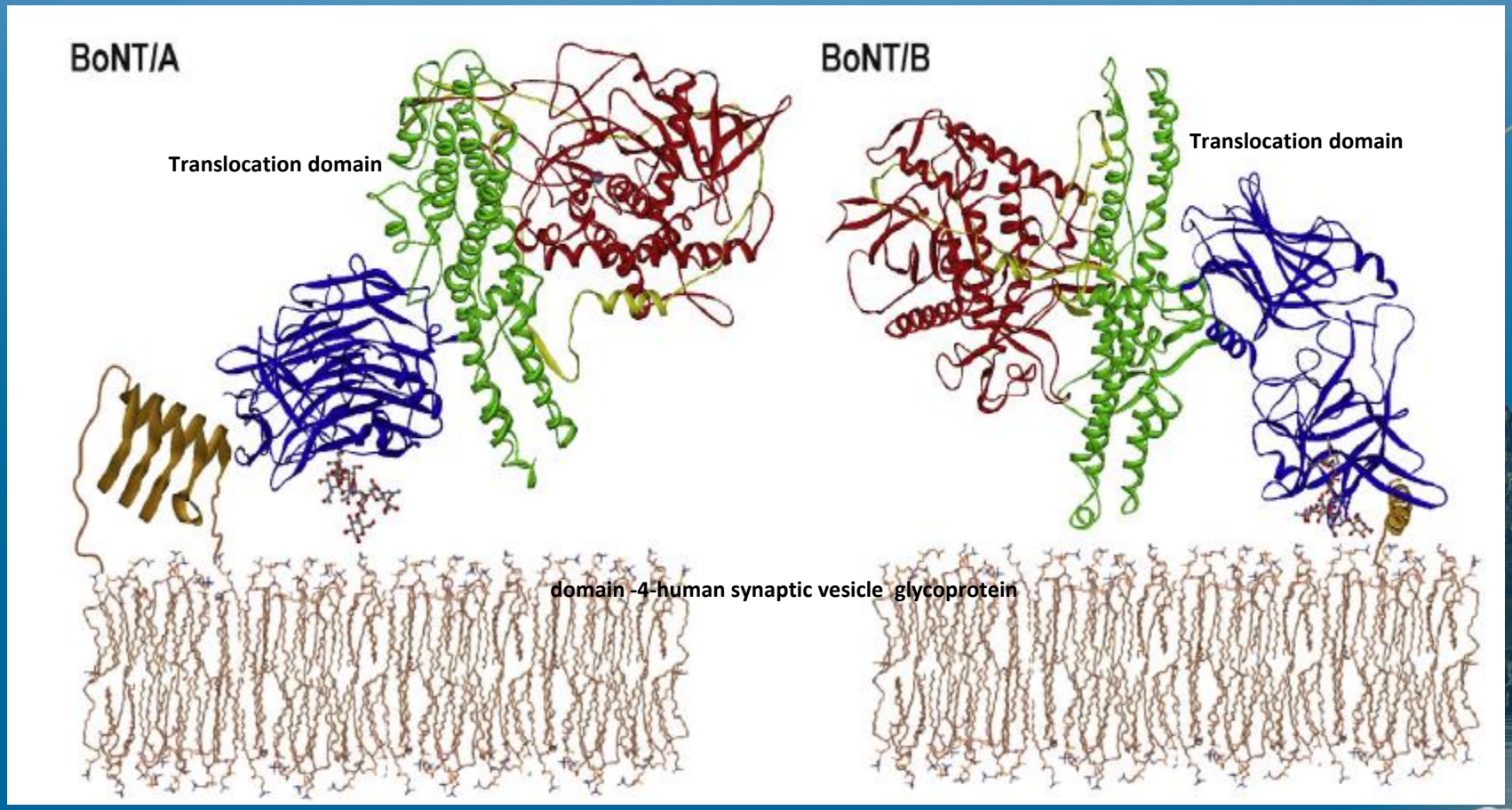


Kompletní struktura bimodulárního 760 kDa BoNT/A velkého progenitorového toxinového komplexu (LPTC) potom sestává z BoNT and čtyř netoxických bakteriálních proteinů.
Celá bakteriální architektura připomíná lunární modul Apollo :
''ascent stage'' (290 kDa modul, A, B) chrání BoNT před destrukcí v GI traktu
''descent stage'' (470 kDa module, C, D) zařizuje absorbci vazbou na karbohydrátové receptory.

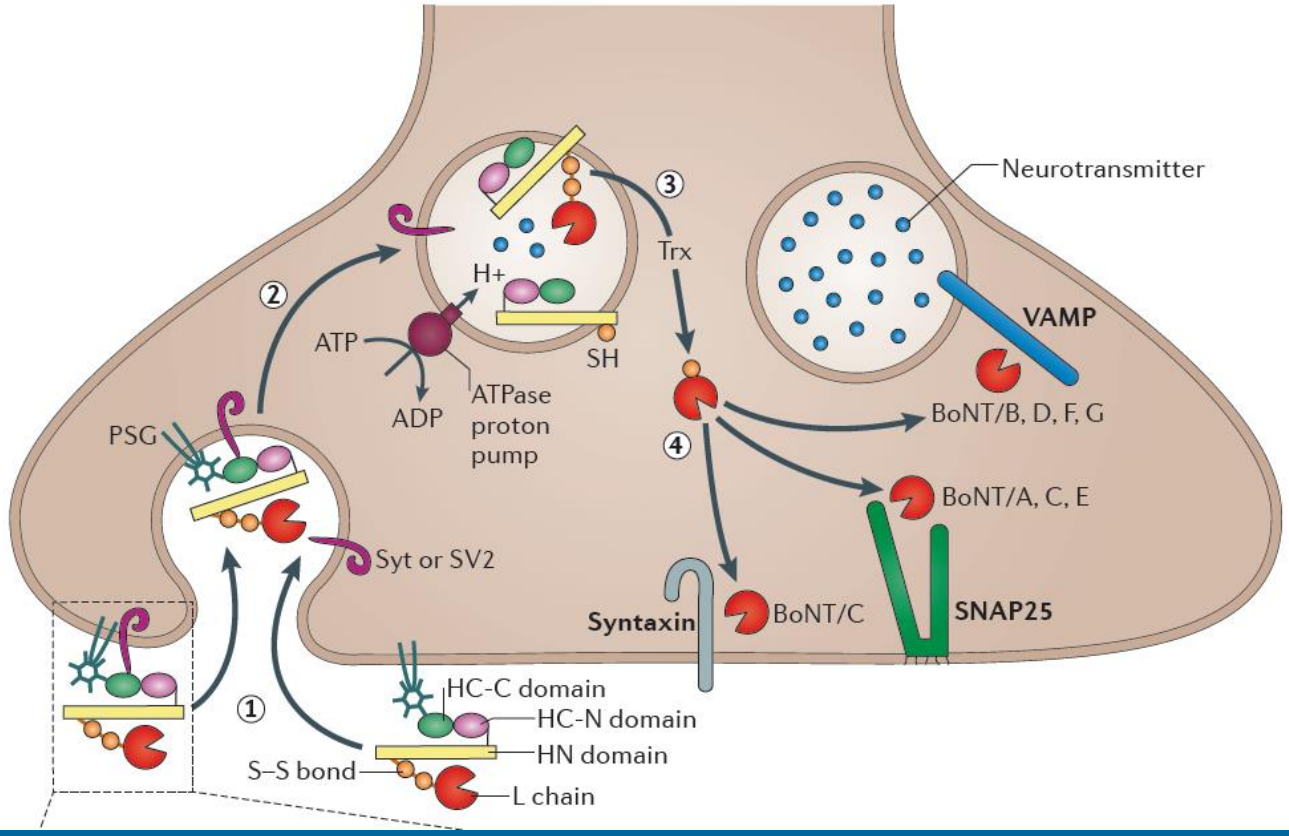




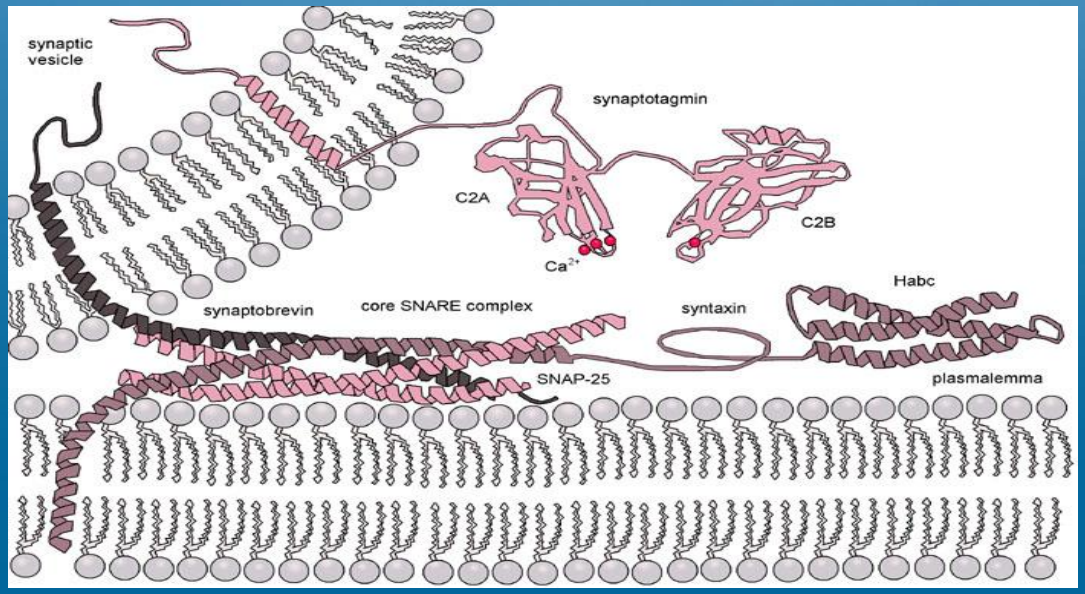
Botulinum toxin (A, B) se váže na axonální membránu C-terminálem - Hc fragmentu na tzv. *„domain - 4-human synaptic vesicle glycoprotein“* , který je součástí membrány. Vazbu zařizuje tzv. translokační doména molekuly.

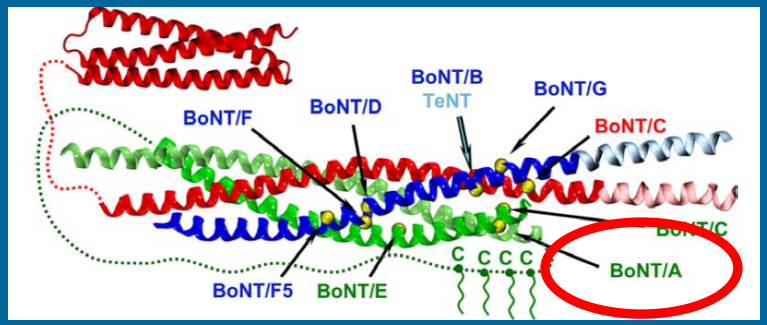


Po vazbě je celý komplex internalizován do cytoplazmy mechanismem endocytózy .
HC a LC komplexy jsou odděleny ATPázou; BoNT se stává protonovaným, což rezultuje v translokaci LC přes stěnu synaptické vezikuly do cytosolu. LC je dále uvolněn z HN domény thioredoxin – reduktázovým systémem, který rozpouští disulfidový můstek. V tento okamžik se LC stává aktivním – toxickým.



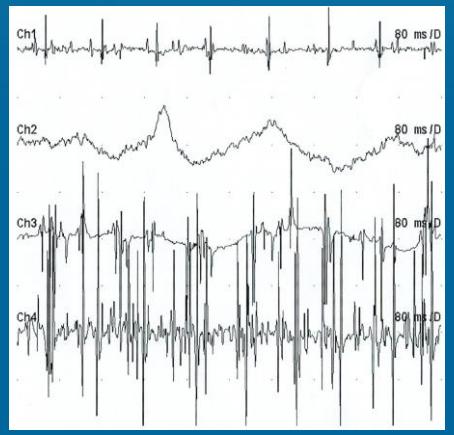
Translokovaný a uvolněný LC "stříhá" na specifických místech proteiny SNARE komplexu, které váží a přitahují acetylcholinové vezikuly k presynaptické membráně: synaptobrevin (VAMP), syntaxin (SYX) a „synaptosomal associate protein of 25 kDa" (SNAP 25). Výsledkem je blokáda uvolnění acetylcholinu do synaptické štěrbiny.



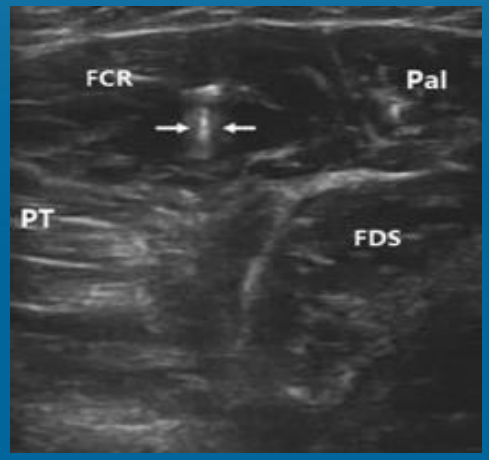


VAMP
SYX
SNAP 25

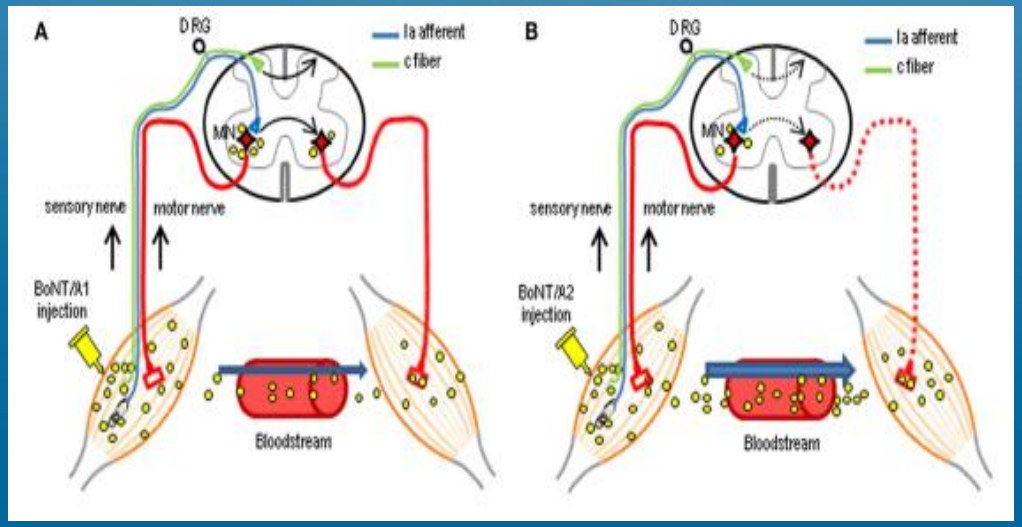
EMG & UZ navigovaná aplikace BTX-A

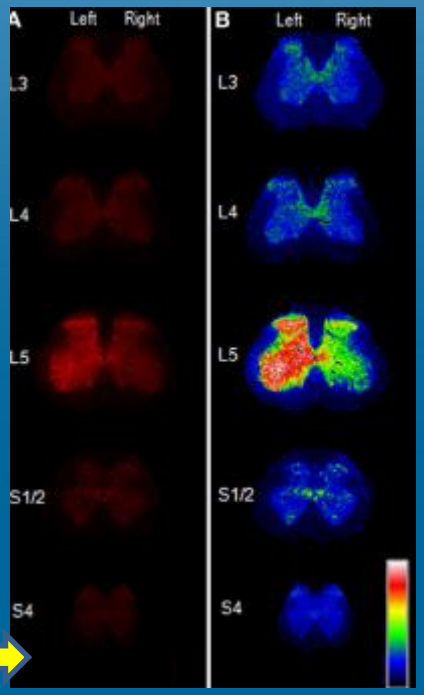


EMG & UZ navigovaná aplikace BTX-A



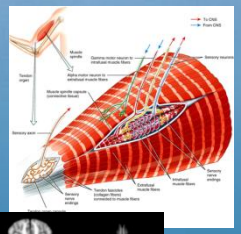
Vedle periferní blokády uvolnění acetylcholinu má BoNT-A také přímý centrální efekt, a to pravděpodobně díky retrográdnímu axonálnímu transportu, včetně transsynaptického přenosu. Pro mechanismus, kdy v animálním experimentu aplikovaný BoNT-A přestupuje střední čátu v míše, zavedl Kaji termín "transcytóza". Tímto způsobem může být BoNT-A transportován až do protistranných svalů.

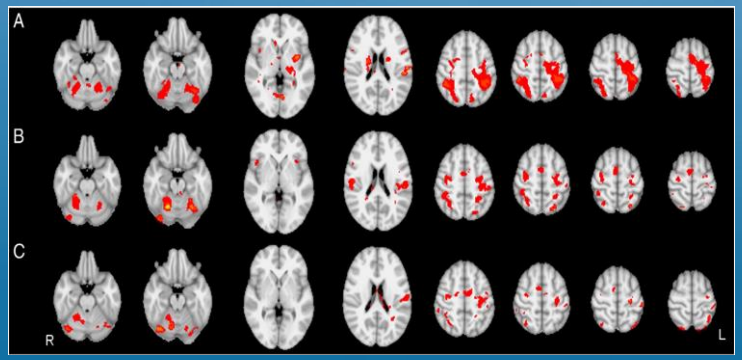


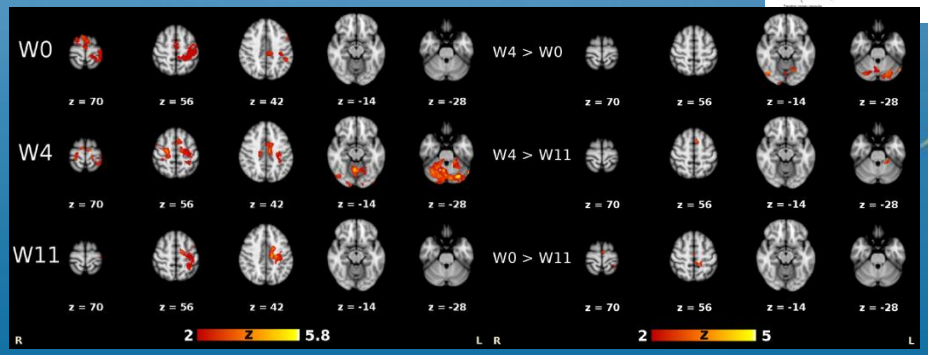


Presence of cSNAP-25 in the spinal cord 4 days following the injection of BoNT-A into the gastrocnemius muscle
Adapted from Kaji et al., FiN 2014

Nepřímý centrální efekt uje způsoben nejspíše přímým ovlivněním intrafusálních vláken svalových vřetének. Paralýza intrafusálních vláken způsobuje změnu proprioceptivní impulsace a její mobulaci v senzomotorickém kortexu; tento děj je potom následován změnu aktivace struktur celé senzomotorické sítě.







Activation of different brain areas in the group of patients suffering from spastic dystonia of the arm and a group of healthy individuals; in both groups, the active motor task (Roland´s sequential movement) was used; group mean statistical maps overlaid in color on the MNI anatomical template.
A: before BoNT-A treatment, B: 4 weeks following the BoNT-A treatment, C: controls.
Adapted from Veverka et al., JNS 2014

Activation during passive hand movement in patients suffering from spastic dystonia of the arm before BoNT treatment (W0) , 4 weeks after BoNT treatment (W4) and 11 weeks after BoNT treatment (W11); group mean statistical maps overlaid in color on the MNI anatomical template.
Adapted from Veverka et al., JNS 2016

V současnosti licencované a dostupné preparáty botulotoxinu A v Evropě, USA a Kanadě

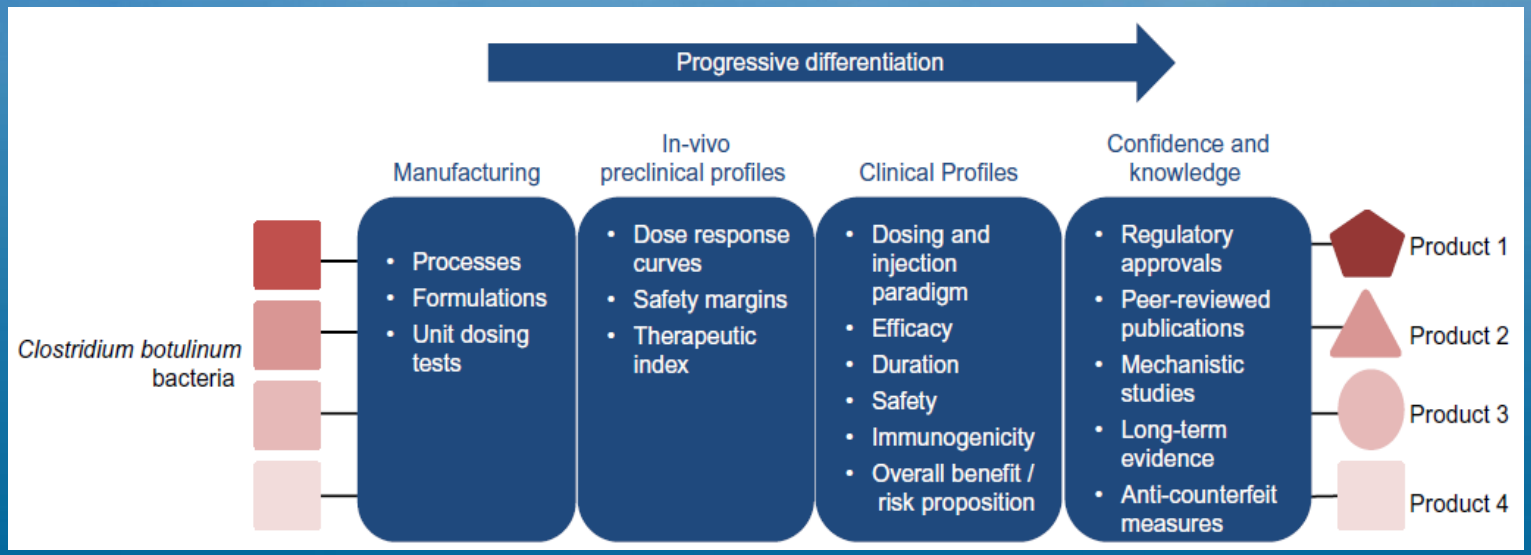
Manufacturer	Product name(s)	Cosmetic product names in Europe	Nonproprietary name (United States*)
Allergan	Botox®, BOTOX® Cosmetic	Vistabel®/ Vistabex®	OnabotulinumtoxinA
Ipsen	Dysport®	Azzalure®	AbobotulinumtoxinA
Merz	Xeomin®	Bocouture®	IncobotulinumtoxinA

Notes: *Established by US Food and Drug Administration, April 2009, and accepted in Canada and several European and Latin American countries in addition to the peer-reviewed literature. Allergan, Inc. (Irvine, CA, USA). Ipsen Ltd (Slough, UK). Merz Pharmaceuticals GmbH (Frankfurt am Main, Germany).
Abbreviation: BoNTA, botulinum toxin type A.

	Allergan[9–12]	Ipsen[13–17]	Merz[18–21]
Fermentation (strain of *Clostridium botulinum*)	Hall (Allergan) strain	Hall strain	Hall (ATCC 3502) strain
Purification method	Crystallization	Chromatography	Chromatography
Purification product	BoNTA ~900 kDa complex protein	BoNTA complex sizes <500 kDa (exact weights and composition have not been reported by the manufacturer)	~150 kDa BoNTA protein only
Unit testing	• Diluted with saline • Cell-based potency assay specific to Allergan BoNTA product	• Diluted with gelatin phosphate buffer • LD_{50} assay specific to Ipsen BoNTA product	• Diluent information unavailable, but human serum albumin added • LD_{50} assay specific to Merz BoNTA product
Excipients	In 100-unit vial • 900 µg sodium chloride • 500 µg human serum albumin	In 500-unit vial • 2.5 mg lactose • 125 µg human serum albumin	In 100-unit vial • 4.7 mg sucrose • 1 mg human serum albumin
Finishing	Vacuum dried	Freeze dried	Lyophilized

Notes: Allergan, Inc. (Irvine, CA, USA). Ipsen Ltd (Slough, UK). Merz Pharmaceuticals GmbH (Frankfurt am Main, Germany).
Abbreviations: ATCC, American Type Culture Collection; BoNTA, botulinum toxin type A; LD_{50}, median lethal dose.

Různé preparáty obsahující BoNT-A je nutno považovat za rozdílné léky s rozdílnou historií klinického vývoje a rozdílnými vlastnostmi, jak přesvědčivě v roce 2016 poukázal Mitchell Brin.



Biologics: Targets and Therapy

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

REVIEW

Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence

This article was published in the following Dove Press journal:
Biologics: Targets and Therapy
6 October 2014
Number of times this article has been viewed

Mitchell F Brin[1,2]
Charmaine James[3]
John Maltman[1]

[1]Allergan, Inc., Irvine, CA, USA; [2]Department of Neurology, University of California, Irvine, CA, USA; [3]Allergan, Marlow, UK

Abstract: Botulinum toxin type A (BoNTA) products are injectable biologic medications derived from *Clostridium botulinum* bacteria. Several different BoNTA products are marketed in various countries, and they are not interchangeable. Differences between products include manufacturing processes, formulations, and the assay methods used to determine units of biological activity. These differences result in a specific set of interactions between each BoNTA product and the tissue injected. Consequently, the products show differences in their in vivo profiles, including preclinical dose response curves and clinical dosing, efficacy, duration, and safety/adverse events. Most, but not all, published studies document these differences, suggesting that individual BoNTA products act differently depending on experimental and clinical conditions, and these differences may not always be predictable. Differentiation through regula-

Department of Neurology and Clinical Neuroscience Center
Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University in Olomouc
University Hospital, Olomouc

Facultas Medicinae
Universitas Palackiana
Olomucensis

FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC