

Toksin botulin A v oftalmologiji

20 let uporabe na Očesni kliniki Ljubljana

Botulinum A toxin in ophtalmology – After 20 years of its use at the University Eye Hospital Ljubljana

Branka Stirn Kranjc

Očesna klinika,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Grablovičeva 46,
1525 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

izr. prof. dr. Branka Stirn
Kranjc, dr. med.
Očesna klinika,
Grablovičeva 46,
1525 Ljubljana,
tel. 01 522 1913,
faks 01 522 1960
(tajništvo),
e-pošta: branka.stirn@
guest.arnes.si

Ključne besede:

botulin toksin A,
oftalmologija

Key words:

botulinum toxin A,
ophthalmology

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;
79: 1-46-52

Prispelo: 31. mar. 2009,
Sprejeto: 6. apr. 2009

Izvleček

Izhodišča: Toksin botulin A je presinaptični nevrotoksin, klinično učinkovit ne le pri žariščnih distonijah, temveč v oftalmologiji še pri okulomotornih motnjah in v okuloplastični kirurgiji.

Bolniki in metode: Na Očesni kliniki v Ljubljani se botulin A uporablja od leta 1988 pri esencialnem blefarospazmu, hemifacialnem spazmu, nekaterih paralitičnih strabizmih, določenih okuloplastičnih indikacijah s kirurško podporo ali brez nje. Uporabljajo se ustaljene metode in odmerki injiciranja ob upoštevanjem imunoloških mehanizmov.

Rezultati: Botulin A smo uporabili pri 882 bolnikih z esencialnim blefarospazmom, pri 77 bolnikih s hemifacialnim spazmom in v 27 primerih okulomotorne disfunkcije (paralitično škiljenje in/ali endokrina oftalmopatija, spremljajoče škiljenje). Za druge okuloplastične (entropija, terapevtska ptoza) in kozmetične namene (glabellarne, obočesne gube) smo botulin A uporabljali le v posamičnih primerih. Naši bolniki so bili odrasli, stari od 28 do 94 let, (povprečno 72 let), večinoma ženske, ki so imele 1–23 dajanj botulina. Želeni učinek je bil 97-odstoten, stalen, s povprečnim trajanjem 16,5 tedna in še daljšim trajanjem boljšega počutja. Zaplete smo beležili pri manj kot 10 % bolnikov, bili so blagi, prehodni, z bolečino na mestu injiciranja, hematonom, ptozo, z diplopijo ali brez nje in občutkom suhih oči.

Zaključki: Terapevtske indikacije botulina A se pričakovano širijo. Dajanje botulina A je enostavno in varno. Za ohranitev varnosti ter zadovoljstvo bolnika in zdravnika pa je predhodno potrebno poznati delovanje toksina in dajanja, anatomijo in funkcijo zunanjih očesnih mišic, vek, obraznih struktur, poleg tega pa moramo izbrati ustrezne bolnike in jih primerno pripraviti.

Abstract

Background: Botulinum toxin A is a pre-synaptic neurotoxin, clinically effective not only in focal dystonias, but also in oculomotor problems and in oculoplastic surgery.

Patients and methods: Botulinum A has been used at the Eye Hospital Ljubljana since 1988 to treat essential blepharospasm, hemifacial spasm, some paralytic and concomitant strabismus forms in oculoplastic procedures. Standard toxin doses and injection techniques are applied with care to possible immunological mechanisms.

Results: Botulinum A was used in 882 patients with blepharospasm, in 77 with hemifacial spasm, in 27 patients with oculomotor dysfunction (strabismus, thyroid ophthalmopathy). Its use in oculoplastics (entropion, therapeutic ptosis, cosmetics) was considered only in individual patients. Our patients were adults, 28–94 year old (average age 72 years), mostly women, with 1–23 toxin applications. Our success rate was 97 %, constant, average effect duration was 16.5 weeks, even longer effect of patient's wellness. Complication rate was below 10 %, with mild, temporary side effects like pain at the injection site, ecchymosis, ptosis with or without diplopia, dry eye sensation.

Conclusions: Therapeutic use of botulinum toxin A is expected to grow, its application is simple and safe. To keep it this way for the gratifying results, the treating physician is well advised to learn the toxin properties, the anatomy and function of the extraocular muscles, and facial structures, to develop the skills of appropriate toxin administration and patient selection.

Uvod

Chlostridium botulinum tvori 7 serološko različnih toksinov (A – G), ki imajo močan nevroparalitični učinek. Serotip A toksina botulina se je izkazal kot najprimernejši za uporabo pri zdravljenju v oftalmologiji, kar je prvi klinično preskusil Alan Scott iz Kalifornije leta 1977 pri popravil strabizma.¹ Mišični odgovor na toksin je denervacijska atrofija, ki izzveni po brstenju motoričnega nevrona, ko ta vzpostavi novo funkcionalno inervacijo.²

Botulin A povzroči mišično elektromehanično neaktivnost, ki je posledica blokade sproščanja acetilholina iz motoričnih živčnih končičev.³ Posledično se hitro zniža še aktivnost celotne in specifične acetilholinesteraze. Po funkcionalni neaktivnosti je učinek farmakološke denervacije z botulinom A podoben mehanični denervaciji. Skupna je pareza mišice in pričakovana atrofija mišičnih vlaken, vklop novih acetilholinskih receptorjev v sarkolemo zunaj živčno-mišične zveze, padec mirovnega potenciala in fibrilacije.⁴ V primerjavi z denervacijo pa je razlika pri uporabi botulina A ta, da ostane strukturni stik med mišico in živcem tu ves čas mišične paralize ohranjen, kar pomeni še intermitentno, spontano, od kalcija neodvisno izločanje acetilholina iz živčnih končičev. Izločanje tega acetilholina in verjetno še drugih snovi sicer nima pomena pri prenosu dražljaja, ima pa lahko trofični vpliv na mišična vlakna.⁵ Zaradi razlik v zgradbi zunajočesnih mišic (EOM) in ostalih skeletnih mišic je pričakovan specifični odgovor EOM na toksično denervacijo z botulinom A.⁶ Iz raziskav denervacije skeletnih mišic je znano, da so bolj prizadete močno aktivne, hitre mišice kot počasne.⁷ Ker so tudi EOM hitre in močno aktivne mišice, bi sklepali na njihovo izredno občutljivost ob izgubi inervacije. Iz še ne dovolj poznanih razlogov prizadene denervacija le nekatera mišična vlakna EOM.^{8,9} Delno si tak mišični odgovor razlagajo z morda zaščitno vlogo za EOM specifičnih izooblik miozinskih težkih verig (MyHC), ki so morda manj odvisne od inervacije kot izooblike MyHC drugih skeletnih mišic.¹⁰

Večina stranskih učinkov pri zdravljenju z botulinom A je povezana s kemodenervacijo mišice, vendar gre za prehodne (do nekaj tednov) in blage motnje. Od splošnih znakov lahko pride do slabosti, občutka obolenja zgornjih dihal in glavobola. Pri dajanju večina bolnikov občuti rahlo bolečino ali neugodje. Možna je rahla oteklina, modrica, ptoza, če toksin preide preko orbitalnega pretina, diplopija (največkrat prizadetost spodnjega oblikvusa), suho oko in zaradi tega motnje vida, solzenje, redkeje ekotropij in senzibilitetne motnje v predelu infraorbitalnega živca.¹¹

Kontraindikacija za injiciranje botulin toksina je živčno-mišična bolezen, kot je miastenija gravis, in sočasno uživanje aminoglikozidnih antibiotikov, ki potencirajo učinek botulin toksina.¹² Zaradi vsebnosti humanega albumina kot stabilizatorja pripravka je toksin botulin tudi kontraindiciran pri alergikih. Prav tako ga ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in doječnicah, večjo mero previdnosti pa svetujejo pri otrocih.

Botulin je občutljiv na vročino in določene kemikalije. V primeru onesnaženja moramo površino podlage obrisati s krpo, namočeno v natrijev hipoklorit, oči pa spirati s fiziološko raztopino ali kapljicami. Specifičnega antidota proti botulin toksinu ni, v primeru intoksikacije so predvideni splošni podporni ukrepi.

Do učinka botulina A lahko pride že v prvih 24–72 urah, plato doseže v 3–5 dneh do 2 tednih in traja 3–6 mesecev. Terapevtski učinek se postopno izgubi zaradi aksonskega brstenja in tvorbe novih živčnomišičnih povezav.¹³

Najpogostejša indikacija za uporabo botulin toksina A v oftalmologiji je benigni esencialni blefarospazem (BEB) in hemifacialni spazem ter strabizem z diplopijo ali brez nje. Zadnja leta je vse bolj razširjeno dajanje v kozmetične namene – za pomlajevanje, izravnava obočesnih, obraznih gub in v sklopu okuloplastičnih posegov.^{14,15}

Botulin toksin A obstaja v obliki komercialnega preparata Botox (Allergan Inc., Irvine, Kalifornija, ZDA), kot Dysport (Ipsen Pharmaceuticals, Francija) in Xeomin (Merz), ki se uporablja le v Evropi. Proizva-



Slika 1: Bolnik s srednje močnim esencialnim blefarospazmom.

jajo še botulin toksin B v raztopini kot Myobloc (Neurobloc, San Francisco Kalifornija, ZDA in Elan Pharmaceuticals, Velika Britanija) s pH-vrednostjo 5,6. Kislost povzroča pri bolnikih nelagodje, poročajo pa tudi o manjši in krajši učinkovitosti toksina v primerjavi z botulinom A.¹⁶

Metode in bolniki

Botox in Dysport sta v obliki liofilizirane praška in se razredčujeta s sterilno fiziološko raztopino. Njuna uporaba se določi v enotah biološke aktivnosti (E). 1 enota je opredeljena kot tista količina nevrotoksina, ki je smrtna za 50 % ženskih švicarskih miši Webstar po eni intraperitonealni injekciji (mišja LD₅₀), za človeka je običajno toksičnih nad 2000 E. Kljub enotni opredelitvi enote toksina obstajajo razlike v njihovi učinkovitosti. Za enako indikacijo je enota Dysporta enaka 3–4 enotam Botoxa.¹⁷

Na Očesni kliniki v Ljubljani smo z uporabo botulina A začeli leta 1988, in sicer s pripravkom Dysport iz PHLS Porton Down, Velika Britanija, po letu 1992 s pripravkom Botox, Allergan, vmes ponovno s pripravkom Dysport in zadnja leta s pripravkom Dysport Ipsen Pharmaceuticals, Francija. Steklениčko s 100 E/ml (Botox) oziroma s 500 E/ml (Dysport) botulin A toksina smo

Slika 2: Bolnik s hemifacialnim spazmom.



redčili s 4 ml fiziološke raztopine in pripravili tuberkulinske brizge z debelino igel 23–25.

Zdravili smo 882 bolnikov z esencialnim blefarospazmom in 77 s hemifacialnim spazmom. Botulin A smo uporabili še v 27 primerih okulomotorne disfunkcije (paralitično škiljenje ali endokrina oftalmopatija, spremljajoče škiljenje). Za druge okuloplastične (entropij, terapevtska ptoza) in kozmetične namene (glabellarne, obočesne gube) smo botulin A uporabljali le v posamičnih primerih.

Po očiščenju kože smo brez anestezije pri blefarospazmu (Sliki 1, 3) v medialni in lateralni del zgornje in spodnje očesne orbikularne mišice vbrizgali glede na preparat po 2,5 E oziroma po 10–20 E botulina A na mesto (po 10 E oziroma 60–80 E na oko). Po enakem postopku kot pri blefarospazmu, vendar le na prizadeti strani, smo vbrizgali botulin A pri hemifacialnem spazmu (Slika 2). Po posegu smo v oko in na mesta injiciranja toksina dali antibiotično očesno mazilo. Za domov smo predpisali očesno mazilo in/ali umetne solze (večina bolnikov jih je že stalno ali občasno uporabljala pred posegom).

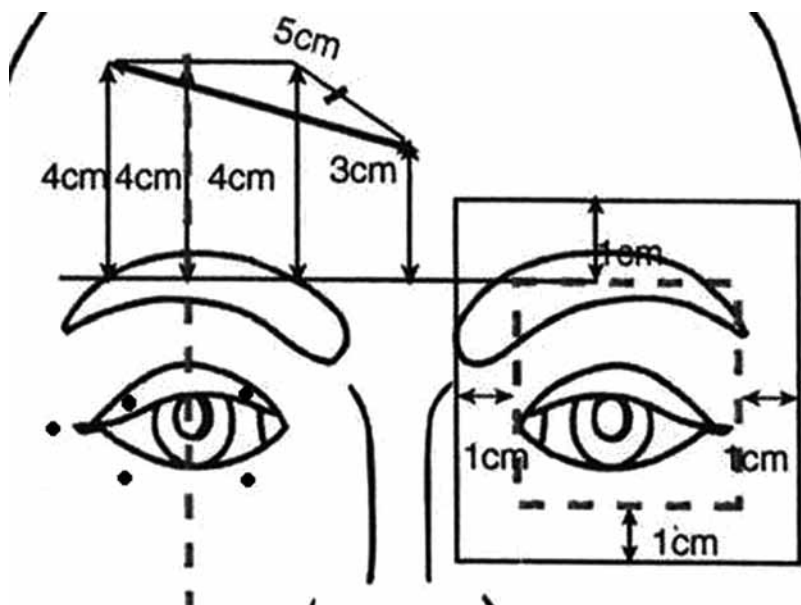
Po lokalni kapljični anesteziji smo v očesne rektuse vbrizgali po 1,5 do 5 E botulina A. EMG oziroma osciloskopskega nadzora mišične aktivnosti nismo uporabljali.

Za okuloplastična in kozmetična dajanja botulina A smo uporabljali po 5–100 E botulina A brez predhodne anestezije.

Pri vseh bolnikih je bil vsaj 6-mesečni premor med posameznim dajanjem toksina. Pri ponovnih dajanjih nismo uporabljali večje količine toksina.

Vse bolnike so napotili oftalmologi, le posamezne bolnike nevrologi. Pred zdravljenjem z botulinom smo indikacijo in ustreznost ponovno preverili v razgovoru z bolnikom in ob pregledu prinesenih izvidov, v večini tudi po predhodnih nevroloških, nevroradioloških, nevrokirurških pregledih.

Beležili smo trajanje in stopnjo težav, po dajanju botulina pa morebitne stranske učinke, izboljšanje stanja ter trajanje učinka. V primeru, da izboljšanja stanja ni bilo, ali je trajalo manj kot 3 mesece, zdravljenja z botulinom nismo nadaljevali. Pri oftal-



Slika 3: Najpogostejša mesta aplikacije botulin toksina v oftalmologiji, črne pike so običajna mesta injiciranja pri blefarospazmu in hemifacialnem spazmu.

moloških indikacijah smo bolnike napotili na nadaljnjo drugo oftalmološko obravnavo, pri težavnih hemifacialnih spazmih in blefarospazmih pa na ponovno nevrološko obravnavo.

Po predpisih proizvajalca in zdravstvene ustanove smo igle, brizge ter ves material, ki je bil v stiku z botulinom, v posebnem zaprtem vsebniku odposlali v avtoklaviranje in na uničenje.

Rezultati

Pri posameznem bolniku smo doslej opravili 1–23 dajanj. Naši bolniki so bili odrasli, stari od 28 do 94 let, (povprečno 72 let), večinoma ženske.

Pri vseh zgoraj izbranih indikacijah za uporabo botulina A je bil želeni učinek 97 %, stalen in je trajal povprečno 16,5 tednov, še dlje pa je trajal občutek boljšega počutja.

Do zapletov je prišlo pri manj kot 10 % bolnikov (Tabela 1). Največ jih je čutilo bolečino na mestu vbrizganja toksina, kar je bilo odvisno od občutljivosti bolnika (vedno isti) in od serije toksina ter injekcijske igle. Največkrat smo ugotovili manjše hematome na mestu injiciranja toksina, nekajtedenski občutek težjega utripanja in/ali ptoze ter občutek suhega očesa. Ptozo z dvojnim vidom ali brez njega je imelo do 5 % bolnikov, vendar zaradi tega niso imeli težav pri vsakodnevni opravi. Zapletov zaradi suhih oči, kot

je keratitis, oziroma drugih sprememb palpeber in kože obraza nismo imeli.

Drugih poznanih prehodnih stranskih učinkov naši bolniki niso navajali, prav tako nihče ni potreboval dodatnega oftalmološkega zdravljenja. Alergijskih reakcij ali toksičnih težav pri naših bolnikih ni bilo. Pri ponovnih dajanjih se trajanje učinka ni bistveno spremenilo, pač pa je bil pri večini učinek bolj kakovosten v smislu manjše intenzitete težav ob izzvenenju učinkovanja toksina. Pri posameznih bolnikih so težave tudi povsem izzvenele in zdravljenje ni bilo več potrebno.

Pri bolnikih z okulomotorno simptomatiko je bil učinek botulina A dober v primerih, ko fibrozacija zunajočesnih mišic še ni bila izražena, sicer je bilo dajanje toksina brez učinka, pa tudi brez stranskih učinkov ali težav za bolnika.

Delovanje toksina na obočesne, glabelarne in čelne gube je bilo pri izbranih bolnikih do 50 let vidno in učinkovito dovolj dolgo, da so se bolniki navadili in osvojili novo tehniko mimike obraza. Ponovno dajanje botulina pri tej skupini bolnikov je bilo potrebno le v posameznih primerih v sklopu blefarospazma.

Razpravljanje

Uporaba toksina botulin A se pri zdravljenju širi tudi v oftalmologiji, in sicer ne le pri odpravi fokalnih distonij in motoričnih motenj, temveč tudi pri okulooplastičnih posegih (kot prva izbira) ali kot podpora kirurškim posegom.

Benigni esencialni blefarospazem (BEB) je žariščna kranialna distonija očesnih vek in čelnih mišic. Gre za nehotene kontrakcije mišice orbicularis s povečano frekvenco in silo utripanja, lahko do take mere, da bolnik ne more odpreti oči in je tako funkcionalno slep. Etiologija ni poznana, možna je disfunkcija centralne koordinacije vidno-senzorne informacije in motoričnega odgovora vek. Toksin botulin A je pri BEB od 1983 dalje ustaljeno zdravljenje z učinkovitostjo v 75 %–100 %, ¹⁸ kar potrjujemo tudi pri naših bolnikih.

Ustavljen je vzorec vbrizgavanja toksina v medialni in lateralni del zgornje in spodnje

Tabela 1: Najpogostejši stranski učinki pri dajanju botulina A pri esencialnem blefarospazmu na Očesni kliniki v Ljubljani (OK Ljubljana) v primerjavi z Duttonom in Fowlerjem.¹⁴

	OK Ljubljana	Dutton in Fowler
Stranski učinek	incidenca %	incidenca %
Bolečina ob vbizganju	8,8	0,2
Hematom na mestu vbizganja	8,6	0,3
Ptoza	4,7	13,4
Keratitis	0	4,1
Epiphora	2,2	3,5
Suhe oči	2,1	2,5
Dvojni vid	2	2,1
Megleni vid	0,1	0,2
Oteklina vek	1,8	1,6
Lagoftalmus	0	3
Ektropij, entropij	0	0,3
Motnje senzibilitete obraza	0	0,1
Motnje obraznih mišic	0	0,9

veke v preseptalni orbicularis, saj je tako možnost za povzročitev ptoze minimalna. Dutton¹⁹ in Cakmur s sod.²⁰ poročata o pojavu enega ali več stranskih učinkov po zdravljenju esencialnega blefarospazma s toksinom botulin A pri 30 % bolnikov. Isti avtorji prikazujejo tudi najpogostejše zaplete v primerjavi z našimi rezultati (Tabela 1). Pri naših bolnikih smo beležili malo težav. Ptoza ni bila tako pogosta, prav tako nismo povzročili keratitisa, lagoftalmusa, ektropije/entropije, senzibilitetnih motenj obraza ali resnejših težav s suhimi očmi in z dvojnimi vidom. Pri pojavu ptoze naj bi bil za dvig veke učinkovit 0,5-odstotni apraklonidin 3-krat dnevno v oko kot stimulator Müllerjeve mišice. Gre za prehodne in blage težave, ki izginejo po obnovitvi mišične funkcije. Dober učinek botulina A traja vsaj 4 mesece, pri nekaterih tudi dobrih šest mesecev, ko brstenje živčnih končičev vodi v ponovno oživčenje mišice. Stirn in sod.²¹ so eksperimentalno na živalskem modelu dokazali, da tudi po šestih mesecih regeneracija mišice po denervaciji z botulinom A še ni popolna. V mišici še več kot dve leti po denervaciji prevladujejo počasne miozinske težke verige, posledično je mišična kontrakcija poča-

snejša. Iz tega lahko sklepamo, da je možno, da pri nekaterih bolnikih blefarospazem po več dajanjih toksina izzveni, pri drugih pa intenzivnost mežikanja ni več tako huda kot pred zdravljenjem. Dokazano pa je, da povečevanje odmerka toksina ni bolj učinkovito ali da bi se učinkovitost zdravljenja in zapleti z leti slabšali, kar ugotavljamo tudi pri naših bolnikih.²²

Nadaljnje raziskave so usmerjene v iskanje cenejših snovi brez antigenov in dolgo delujočih snovi, ki bi nadomestile botulin A, npr. imunotoksin ricin-mAb35.²³

Možen pa je imunski odgovor na botulin A kot antigen zaradi več dejavnikov, kot so človeško tkivo, nečloveški izvor, velikost molekule, prisotnost adjuvantov, zastoj antigena v tkivu, količina antigena, pogostost dajanj (npr. z manj kot tri mesečnim premorem).^{24,25}

Pri hemifacialnem spazmu gre večinoma za eneostranske ponavljajoče se klonizme in krče obraznih mišic, ki jih oživčuje obrazni živec. Tovrstni spazem se med spanjem ne prekine. Običajno na izstopišču obraznega živca arterijska veja mehanično draži živec, kar v skoraj 90 % lahko dokažemo radiografsko. Možno je nevrokirurško zdravljenje, vendar se bolniki raje odločajo za dovolj uspešno dajanje botulina A.²⁶

Za popravo prirojene esotropije uporaba botulina A ni ustaljena metoda zaradi različnih izidov ob različnih starostih otroka in večinoma le prehodnega izboljšanja stanja.^{27,28,29,30,31,32}

Glede tovrstne indikacije tudi pri naših bolnikih nimamo posebnih izkušenj, ker poseg pri otrocih zahteva splošno anestezijo in se starši zato raje odločajo za klasično kirurško popravo škiljenja.

Uspešnejši smo bili pri popravi pareze abducensa zaradi različnih vzrokov z injiciranjem botulina A v antagonist notranji rektus. V primeru mišične fibroze običajno več kot šest mesecev po okvari abducensa ni učinka botulina, prav tako nobenih zapletov. Podobno smo opazovali pri tiroidni oftalmopatiji, kjer gre tudi za mehanično naravo motnje bulbomotorike. Po literaturi je v takih primerih priporočena raba botulina za preprečevanje mišičnih kontraktur, opisana uspešnost je 73-odstotna.^{33,34,35} Poleg tega

je pri endokrini oftalmopatiji zaradi znižanja mišičnega tonusa ob vbizganju botulina v spodnji rektus možno tudi znižanje znotrajočesnega tlaka, tovrstnega učinka pa pri naših bolnikih nismo zaznali.^{36,37} Prav tako znižanje tonusa zunanjih očesnih mišic z vbizgavanjem botulina A retrobulbarno lahko ugodno vpliva na zmanjšanje kompresije očesnega živca. Botulin A z vbizgavanjem v levator palpebre transkutano ali transkonjunktivalno omogoča zmanjšanje retrakcije zgornje veke pri endokrini oftalmopatiji, kar pa lahko povzroči izpostavitve roženice z ulceracijo.³⁸ Nasprotno pa lahko na ta način dosežemo zaščitno ptozo pri izpostavitvi roženice zaradi slabega utripanja ali lagoftalmusa. Pri endokrini orbitopatiji je poznana tudi hiperfunkcija obočesnih mišic – korugatorja, kar vodi v gube glabele in obočesne gube, ki jih z botulinom lahko zmanjšamo.³⁹

Tudi pri zdravljenju nistagmusa z botulinom nimamo dobrih izkušenj. Repka s sod.⁴⁰ opisuje možnost znižanja amplitude nistagmusa in tako izboljšanje vidne ostrine z injiciranjem botulina A v več zunajočesnih mišic ali celo retrobulbarno, kar pa povzroči pogoste ptoze in dvojni vid.⁴¹

Spastični entropij predstavlja uveljavljeno indikacijo za zdravljenje z botulinom A, ki se vbizga v pretarzalni ali preseptalni orbicularis.⁴²

Zadnja leta se botulin A vse več uporablja v kozmetične namene, predvsem za glajenje gub, tudi za kemični dvig obrvi s kirurškimi kombinacijami.^{43,44} Gre za oslabitev mišic obraza, ki s kontrakcijo povzročijo kožne gube in poseben izraz na obrazu, to so kinetične gube. Z leti pa postanejo gube trajne zaradi okvare ter remodeliranja kolagena v globjem dermisu in podkožnem tkivu, tu pa želeni učinek botulina ni več mogoč. Zato so za tovrstno rabo botulina najprimernejše osebe od 30. do 50. leta starosti. Botulin je učinkovit tudi pri injiciranju v palpebralni lobus solzne žleze za zmanjšanje prekomernega solzenja, uspešnost pa botulinu pripisujejo še pri zmanjševanju glavobolov tenzijskega tipa ali migreni z vbizgavanjem toksina v čelno, temporalno in/ali okcipitalno mišico. Učinek si razlagajo z blokado sproščanja nevrottransmiterjev in možno

migracijo toksina s periferije do osrednjega živčevja.^{45,46}

Zaključek

Botulin A v oftalmologiji pomeni uspešno terapevtsko možnost za žariščne distonije, okulomotorno disfunkcijo in različne okuloplastične posege. Indikacije se še širijo, ne le v kozmetične namene. Dajanje botulina A je enostavno in varno. Za ohranitev te varnosti ter za zadovoljstvo bolnika in zdravnika pa je predhodno potrebno poznati delovanje toksina in dajanje, anatomijo in funkcijo zunanjih očesnih mišic, vek, obraznih struktur, poleg tega pa moramo tudi iskati ustrezne bolnike in jih primerno pripraviti.

Literatura

1. Scott AB. Botulinum toxin injections into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 87: 1044–9.
2. Bonner PH, Friedli AF, Baker RS. Botulinum A toxin stimulates neurite branching in nerve-muscle co-cultures. *Dev Brain Res* 1994; 79: 39–46.
3. Thesleff S. Botulinum neurotoxins as tools in studies of synaptic mechanisms. *J Exp Physiol* 1989; 74: 1003–17.
4. Spencer RF, McNeer KW. Botulinum toxin paralysis of adult monkey extraocular muscle. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1703–11.
5. Sketelj J, Černe Funderle N, Sket D, Dettbarn WD, Brzin M. Comparison between the effects of Botulinum toxin-induced paralysis and denervation on molecular forms of acetylcholinesterase in muscles. *J Neurochem* 1993; 61: 501–8.
6. Porter JD, Burns LA, McMahon EJ. Denervation of primate extraocular muscle. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 1894–908.
7. Holland RL, Brown MC. Nerve growth in Botulinum toxin poisoned muscles. *Neurosci* 1981; 6: 1167–79.
8. Porter JD, Baker RS. Muscles of different color. *Neurology* 1996; 46: 30–7.
9. Stirn Kranjc B. Regeneracija ekstraokularne mišice podgane po toksični degeneraciji ali paralizi [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1997.
10. Wiczorek DF, Periasamy M, Buttler Browne GS, Whalen RG, Nadal Ginard B. Co-expression of multiple myosin heavy chain genes, in addition to tissue specific one, in extraocular muscle. *J Cell Biol* 1985; 101: 618–29.
11. Dutton JJ, Buckley EG. Long-term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. *Ophthalmology* 1988; 95: 1529–34.

12. Matarasso SL. Complications of botulinum A exotoxin for hyperfunctional lines. *Dermatol Surg* 1998; 24: 1249–54.
13. Holds JB, Alderson K, Fogg SG, Anderson RL. Motor nerve sprouting in human orbicularis muscle after botulinum A injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 964–7.
14. Dutton JJ, Fowler AM. Botulinum toxin in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2007; 52: 13–31.
15. Cetinkaya A, Brannan PA. What is new in the era of focal dystonia treatment? Botulinum injections and more. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18: 424–9.
16. Ramirez AL, Reeck J, Maas CS. Botulinum toxin type B (Myobloc) in the management of hyperkinetic facial lines. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 46: 840–9.
17. Lew MF. Review of the FDA-approved uses of botulinum toxins, including data suggesting efficacy in pain reduction. *Clin J Pain* 2002; 18 (supl 6): S142–6.
18. Calace P, Cortese G, Piscopo R, Della Volpe G, Gagliardi V, Magli A, De Berardinis T. Treatment of blepharospasm with botulinum neurotoxin A: long term results. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13: 331–6.
19. Dutton JJ. Botulinum toxin A in the treatment of the craniocervical muscle spasms: short and long-term, local and systemic effects. *Surv Ophthalmol* 1996; 41: 51–65.
20. Cakmur R, Ozturk V, Uzunel F, Donmez B, Idiman F. Comparison of preseptal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 2002; 249: 64–8.
21. Stirn Kranjc B, Sketelj J, D'Albis A, Eržen I. Long term changes in myosin heavy chain composition after botulinum toxin A injection into rat medial rectus muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 3158–64.
22. Elston JS. Long-term results of treatment of idiopathic blepharospasm with botulinum toxin injections. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 664–8.
23. Harrison AR, Skladzien S, Christiansen SP, McLoon LK. Myotoxic effects of the skeletal muscle-specific immunotoxin, ricin-mAb35, on orbicularis oculi muscle after eyelid injections in rabbits. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2004; 20: 312–6.
24. Hermann J, Geth K, Mall V, Bigalke H, Schulte Mönning J, Linder M, Kirschner J, Berweck S, Korinthenberg R, Heinen F, Fietzek UM. Clinical impact of antibody formation to botulinum toxin A in children. *Ann Neurol* 2004; 55: 732–5.
25. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 951–7.
26. Gonnering RS. Treatment of hemifacial spasm with botulinum A toxin. Results and rationale. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1986; 2: 143–6.
27. Rayner SA, Hollick EJ, Lee JP. Botulinum toxin in childhood strabismus. *Strabismus* 1999; 7: 103–11.
28. Campos EC, Schiavi C, Bellusci C. Critical age of botulinum toxin treatment in essential infantile esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000; 37: 328–32.
29. McNeer KW, Tucker MG, Guerry CH, Spencer RF. Incidence of stereopsis after treatment of infantile esotropia with botulinum toxin. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003; 40: 288–92.
30. Ruiz MF, Alvarez MT, Sanchez-Garrido CM, Hernandez JM, Rodriguez JM. Surgery and botulinum toxin in congenital esotropia. *Can J Ophthalmol* 2004; 39: 639–49.
31. Crouch ER. Use of botulinum toxin in strabismus. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 435–40.
32. Wutthiphap S. Botulinum toxin A in surgically overcorrected and undercorrected strabismus. *J Med Assoc Thai* 2008; 91: Suppl 1 S 86–91.
33. Bessant DA, Lee JP. Management of strabismus due to orbital myositis. *Eye* 1995; 9: 558–63.
34. SubKao LY, Chao AN. Subtenon injection of botulinum toxin for treatment of traumatic sixth nerve palsy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2003 Jan-Feb; 40(1): 27–30.
35. Talebnejad MR, Sharifi M, Nowroozzadeh MH. The role of botulinum toxin in management of acute traumatic third nerve palsy. *J AAPOS* 2008; 12: 272–4.
36. Gair EJ, Lee JP, Khoo BK, Maurino V. What is the role of botulinum toxin in the treatment of dysthyroid strabismus? *J AAPOS* 1999; 3: 272–4.
37. Kikkawa DO, Cruz RC, Christian WK, Rikkers S, Wienreb RN, Levi L, Granet DB. Botulinum A toxin injection for restrictive myopathy of thyroid related orbitopathy: effects on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 427–31.
38. Scott AB. Injection treatment of endocrine orbital myopathy. *Doc Ophthalmol* 1989; 58: 141–5.
39. Olver JM. Botulinum toxin A treatment of overactive corrugator supercilii in thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 528–33.
40. Repka MX, Savino PJ, Reinecke RD. Treatment of acquired nystagmus with botulinum neurotoxin A. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1320–4.
41. Tomsak RL, Remler BF, Averbuch-Heller L, Chandran M, Leigh RJ. Unsatisfactory treatment of acquired nystagmus with retrobulbar injection of botulinum toxin. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 489–96.
42. Steel DH, Hoh HB, Harrad RA, Collins CR. Botulinum toxin for the temporary treatment of involutional lower lid entropion: a clinical and morphological study. *Eye* 1997; 11: 472–5.
43. Carruthers JD, Glogau RG, Blitzer A. Advances in facial rejuvenation: botulinum toxin a, hyaluronic acid dermal fillers, and combination therapies – consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121: Suppl. 5, 31–6.
44. Wise JB, Greco T. Botox and fillers for the aging face. *Facial Plast Surg* 2006; 22: 140–6.
45. Blumenfeld AM, Dodick DW, Silberstein SD. Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders. *Dermatol Clin* 2004; 22: 167–75.
46. Kuehn B. Reports say Botulinum toxins may have effects beyond injection site. *JAMA* 2008; 299: 2261–2.