

## **Protokół badania**

### **„Kompleksowa ocena pacjentów z dystonią leczonych toksyną botulinową”**

**wersja 1. - 21.05.2023 r.**

Dystonie ogniskowe to grupa zaburzeń ruchowych z obecnością powtarzających się, skręcających skurczy mięśni powodujących nieprawidłowe ustawienie. Szacuje się, że dystonia jako izolowane schorzenie występuje w krajach europejskich średnio 16,4/100 000 osób. W wielu badaniach stwierdzono, że choroba przyczynia się do pogorszenia funkcjonowania zawodowego, ma związek z wystąpieniem zaburzeń lękowych, izolacji społecznej, a co za tym idzie powoduje znaczne obniżenie jakości życia pacjentów. Problem jest z pewnością niedoszacowany, gdyż z uwagi na rzadkie występowanie, wielu pacjentów pozostaje bez trafnie rozpoznanej diagnozy przez kilka lat od pojawienia się pierwszych objawów.

Mimo iż choroba jest opisywana od czasów starożytnych, jej dokładna etiopatogeneza pozostaje niejasna. U podłoża wzmożonej czynności grup mięśniowych leżą zaburzenia sygnalizacji w obrębie pętli neuronalnych w ośrodkowym układzie nerwowym. Znane są pewne mutacje genetyczne odpowiedzialne za wystąpienie dystonii, zwłaszcza uogólnionych i ujawniających się w wieku dziecięcym, jednak w przypadku dystonii ogniskowych najczęściej nie udaje się znaleźć podłoża patogenetycznego. W związku z tym leczenie przyczynowe nie jest dostępne (poza dystonią wrażliwą na lewodopę, która nie będzie przedmiotem niniejszego badania). W leczeniu objawowym powszechnie uznaną metodą jest domięśniowe powtarzalne podawanie toksyny botulinowej A, rehabilitacja oraz postępowanie przeciwbólowe, a także zastosowanie metody neurochirurgicznej DBS (deep brain stimulation), która również zostanie wyłączona z analizy z niniejszego badania z uwagi na ograniczoną dostępność.

**Celem projektu jest kompleksowa ocena pacjentów z dystonią, leczonych toksyną botulinową, uwzględniająca badanie neurologiczne, badania funkcjonalne i neurofizjologiczne, wyniki badań radiologicznych, stężenie czynników biochemicznych w surowicy oraz badania neuropsychologiczne.**

#### **Cele szczegółowe:**

1. Weryfikacja wpływu ostrzyknięcia toksyną botulinową A na postawę, motorykę i chód pacjentów z dystonią szyjną.
2. Ocena wpływu ostrzyknięcia toksyną botulinową A na nasilenie zaburzeń lękowych i objawów izolacji społecznej u pacjentów z dystonią ogniskową.
3. Ocena funkcji poznawczych w grupie pacjentów z dystonią ogniskową i korelacja z biochemicznymi wykładnikami szczelności bariery krew-mózg.
4. Określenie celów terapeutycznych (farmakoterapii, fizjoterapii, psychoterapii) u pacjentów z dystonią ogniskową. Trafne wyznaczenie terapii wspomagających leczenie objawowe toksyną botulinową A może umożliwić zwiększenie efektywności leczenia i zmniejszenie kosztów całkowitych leczenia oraz piętna społecznego, jakie choroba odciska na pacjentach.

5. Zwiększenie świadomości choroby w środowisku medycznym i popularyzację wyników badania wśród neurologów ogólnych, fizjoterapeutów oraz psychologów, poprzez publikacje w czasopismach branżowych.

## **Material**

Badanie planowane jest do przeprowadzenia w okresie od 1 lipca 2023 do 31 grudnia 2024 roku na grupie ok. 100 osób, w wieku od 18 do 60 roku życia, z rozpoznaną dystonią ogniskową.

Pacjenci będą rekrutowani przez lekarzy neurologów z Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. J. Strusia w Poznaniu przy ul. Szwajcarskiej 3. Pierwszą grupę będą stanowili pacjenci leczeni w Programie NFZ Leczenia Dystonii Ogniskowych Toksyną Botulinową od minimum 3 miesięcy. Drugą grupę będą stanowiły osoby nowo zakwalifikowane do leczenia w Programie leczenia Toksyną Botulinową, które dotychczas nie były leczone iniekcjami toksyny botulinowej.

## **Kryteria włączenia będą obejmować:**

- wiek 18-60 lat,
- rozpoznanie dystonii ogniskowej,
- pacjenci zakwalifikowani do leczenia w Programie NFZ leczenia dystonii ogniskowych toksyną botulinową (standardowa kwalifikacja na warunkach określonych w Programie NFZ, dokonana przez lekarza specjalistę neurologii z doświadczeniem w leczeniu toksyną botulinową)
- możliwość nawiązania logicznego kontaktu słownego w celu uzyskania dobrowolnej i świadomej zgody na udział w badaniu,

## **Z badania zostaną wyłączeni:**

- kobiety w ciąży;
- osoby ze stwierdzonym uczuleniem/ nadwrażliwością na kompleks neurotoksyny lub którykolwiek ze składników toksyny botulinowej A;
- pacjenci z połowicznym kurczem twarzy (zesp. Meige'a);
- pacjenci po wszczepieniu DBS;
- pacjenci z chorobami współistniejącymi, które uniemożliwiają przeprowadzenie badań zaplanowanych w protokole badawczym:
  - niewydolność serca NYHA powyżej II/III
  - zaburzenia mobilności (pacjenci z niedowładem, nie chodzący samodzielnie)
  - przewlekła choroba nerek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ )
  - istotne klinicznie zaburzenia widzenia potwierdzone badaniem okulistycznym
  - zaburzenia logicznego kontaktu słownego (afazja, upośledzenie umysłowe, zespół otępienny w stopniu umiarkowanym i głębokim, choroby psychiczne uniemożliwiające przeprowadzenie testów neuropsychologicznych np. ciężka depresja, schizofrenia paranoidalna - potwierdzone badaniem psychiatrycznym)
  - choroby autoimmunologiczne
  - zaburzenia krzepnięcia, ciężka niedokrwistość lub leukopenia,
- osoby niewyrażające zgody na przeprowadzenie badania.

W badaniu planowane jest wykonanie:

1. Badania ankietowego – celem określenia wieku, płci, wykształcenia, rodzaju wykonywanej pracy, czasu wystąpienia pierwszych objawów dystonii, daty rozpoznania choroby, chorób współistniejących, leków stosowanych w leczeniu przewlekłym i doraźnym.
2. Przeprowadzenie testów neuropsychologicznych z oceną funkcji poznawczych (MoCA, MMSE, ACE-I EpiTrack) oraz ocena nasilenia zaburzeń lękowych (skala oceny lęku społecznego Liebowitz Social Anxiety Scale), depresyjnych (Skala Depresji Beck'a), bólu (skala NRS), (Skala Depresji Beck'a), bólu (skala NRS), zaburzeń snu (Epworth Sleep Scale).
3. Ocena funkcjonalna – badanie mobilności i postawy: badanie posturografii, test UAG (Up-And-Go Test), test Tinetti, przed i 4-6 tyg. po ostrzyknięciu toksyną botulinową A.
4. Ocena funkcji układu autonomicznego u chorych przed i po leczeniu TB (test Schelonga – badanie ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej i po pionizacji).
5. Pobranie 2x 5 ml krwi żyłnej z dostępu z żyły promieniowej – 1. próbka 5 ml przed i 1. próbka 5 ml 4-6 tyg. po iniekcjach toksyny botulinowej A, celem badania stężenia m.in. molekuly S100B (S100 calcium-binding protein B), NSE (neuron specific enolase), OCLN (occludin), CLN5 (claudin-5), zo-1 (zonula occludens-1), stężenia sPECAM-1, sICAM-1, mioglobiny, kinazy kreatynowej CK, neurofilamentów lekkich, kreatyniny i eGFR, mocznika, sodu, potasu, żelaza, ferrytyny, morfologii krwi.
6. Analiza badań radiologicznych wykonywanych rutynowo obligatoryjnie przy kwalifikacji do leczenia (MR lub TK głowy lub szyi).
7. Badanie mięśni metodą elastografii USG – w trakcie nieinwazyjnego badania USG przed i 4-6 tyg. po iniekcjach toksyny botulinowej A.
8. Badanie neurofizjologiczne: ocena mięśni w EMG, ocena CSP (Cutaneous Silence Period) z mięśni biorących udział we wzorcu dystonii zgodnie z koncepcją Col-Cap.

Badania zostaną przeprowadzone w dniu zaplanowanego zastosowania iniekcji toksyny botulinowej A – przed postępowaniem leczniczym (pierwsza ocena) oraz 4-6 tyg. po iniekcjach toksyny botulinowej A (druga ocena).

**Powyższe działania nie będą miały wpływu na opóźnienie leczenia iniekcjami toksyny botulinowej A.**

Zebrane wyniki zostaną poddane analizie statystycznej.

Uzyskane w badaniu wyniki umożliwią identyfikację najważniejszych problemów medycznych w analizowanej grupie i pozwolą na ukierunkowanie dalszych badań nad etiologią i metodami leczniczymi w dystonii.